

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. O. Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

THERAPIE UND OUTCOME BEIM HIGH-GRADE ENDOMETRIUMKARZINOM –
EINFLUSS DER LYMPHONODEKTOMIE UND ADJUVANTEN THERAPIE AUF
GESAMTÜBERLEBEN, REZIDIVRATE UND REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Karin Kronberger

2018

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. O. Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

THERAPIE UND OUTCOME BEIM HIGH-GRADE ENDOMETRIUMKARZINOM –
EINFLUSS DER LYMPHONODEKTOMIE UND ADJUVANTEN THERAPIE AUF
GESAMTÜBERLEBEN, REZIDIVRATE UND REZIDIVFREIES ÜBERLEBEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Karin Kronberger

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. med. dipl. theol. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	5
2	Einleitung	7
2.1	Epidemiologie des Endometriumkarzinoms	7
2.2	Ätiologie und Histologie.....	7
2.3	Diagnostik und Stadieneinteilung	9
2.4	Therapie.....	10
2.4.1	Operative Therapie.....	10
2.4.2	Adjuvante Therapie	11
2.5	Nachsorge und Rezidiv	12
2.6	Zielsetzung und Fragestellung	13
3	Patienten und Methoden	14
3.1	Studiendesign	14
3.2	Datengrundlage und Datenerhebung.....	14
3.3	Tumorzentrum Regensburg.....	15
3.4	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	15
3.5	Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde.....	19
3.6	Statistische Methoden und Analysen	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Beschreibung der hysterektomierten Patienten mit high-grade Endometriumkarzinom FIGO I-IV.....	22
4.1.1	Altersverteilung und Postmenopausenstatus	22
4.1.2	Beschreibung der Histologie und Pathologie	23
4.1.3	Beschreibung der durchgeführten primären Operationen.....	28
4.1.4	Übersicht der adjuvanten Therapie	29
4.1.5	Beschreibung der Therapie im Stadium I, II, III und kA	31
4.1.6	Beschreibung der Patienten in den Therapiegruppen	33
4.1.7	Beschreibung der Therapie im Stadium IV	40

4.2	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Prognosefaktoren und Therapie	42
4.2.1	Gesamtüberleben im gesamten Analysekollektiv	42
4.2.2	Überleben nach Alter	43
4.2.3	Überleben nach Histologie	45
4.2.4	Überleben nach FIGO-Stadium	47
4.2.5	Multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Alter, Histologietypen und FIGO-Stadium	50
4.2.6	Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit multivariabler Cox-Regression)	51
4.2.7	Überleben nach Omentektomie (geschichtet nach Histologiegruppen)	54
4.2.8	Überleben nach Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA (mit Cox-Regression)	56
4.2.9	Überleben nach Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium bei den hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA	59
4.2.10	Überleben nach Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III	63
4.2.11	Überleben nach Radiotherapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA (mit Cox-Regression)	67
4.2.12	Überleben nach Radiotherapiearten der hysterektomierten Patienten geschichtet nach FIGO-Stadium I, II, III	70
4.2.13	Überleben nach Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium IV	75
4.3	Kumulative Rezidivraten der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA	77
4.3.1	Verteilung der Rezidive bei den hysterektomierten Patienten im Stadium I, II, III und kA	77
4.3.2	Kumulative Rezidivrate gesamt	79
4.3.3	Kumulative lokoregionäre Rezidivrate	79
4.3.4	Kumulative Fernmetastasenrate	80
4.3.5	Kumulative Rezidivrate in den Histologiegruppen (mit multivariabler Cox-Regression)	81
4.3.6	Kumulative lokoregionäre Rezidivrate in den Histologiegruppen	83

4.3.7	Kumulative Fernmetastasenrate in den verschiedenen Histologiegruppen .	84
4.3.8	Kumulative Rezidivrate nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit multivariabler Cox-Regression)	86
4.3.9	Kumulative regionäre Lymphknoten-Rezidivrate in den 4 Klassen der untersuchten Lymphknoten	89
4.3.10	Kumulative Rezidivrate der Therapiearten (mit Cox-Regression).....	91
4.3.11	Kumulative lokoregionäre Rezidivrate nach Radiotherapiearten (mit Cox-Regression)	93
4.4	Rezidivfreies Überleben nach Prognosefaktoren und Therapie der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA	96
4.4.1	Rezidivfreies Überleben gesamt.....	96
4.4.2	Rezidivfreies Überleben in den 4 Altersgruppen	96
4.4.3	Rezidivfreies Überleben in den Histologiegruppen.....	98
4.4.4	Rezidivfreies Überleben in den FIGO-Stadien.....	100
4.4.5	Multivariable Cox-Regression des rezidivfreien Überleben für Alter, Histologie und FIGO-Stadium.....	102
4.4.6	Rezidivfreies Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit multivariabler Cox-Regression)	103
4.4.7	Rezidivfreies Überleben in den Therapiearten (mit Cox-Regression)....	106
4.4.8	Rezidivfreies Überleben in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	109
4.4.9	Rezidivfreies Überleben in den Therapiearten geschichtet nach Histologie	113
4.4.10	Rezidivfreies Überleben in den Radiotherapiearten (mit Cox-Regression)..	117
4.4.11	Rezidivfreies Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	120
4.5	Beschreibung und Überleben der nicht hysterektomierten Patienten	124
4.6	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	126
5	Diskussion	129
5.1	Diskussion zur Radiotherapie	130
5.2	Diskussion zur Lymphadenektomie.....	136

5.3	Limitationen und Vorteile des Studiendesigns	140
6	Zusammenfassung	143
7	Anhang	147
7.1	Tabellenverzeichnis.....	147
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	150
8	Literaturverzeichnis.....	152
9	Danksagung	156

1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Anz.	Anzahl
Brachyth.	Brachytherapie
Ca	Karzinom
ca.	zirka
E-Ca	Endometriumkarzinom
Ereig.	Ereignis
HR	Hazard Ratio
k.A. oder kA	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
M	Fernmetastasen
N	Lymphknoten
n.n.b. oder nnb	nicht näher bezeichnet
o. A.	ohne Angabe
o.n.A. oder onA	ohne nähere Angaben
Op	Operation
Op+CTX oder CTX	Chemotherapie
Op+Rad oder RT	Radiotherapie
Op+Rad+CTX oder RCT	kombinierte Radiochemotherapie
p	Signifikanz
RFÜ	rezidivfreies Überleben
s.	siehe
sign.	signifikant
T	Tumorgröße
Tab.	Tabelle
Teleth.	Teletherapie
vs.	versus

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Die Anzahl der Neuerkrankungen des Endometriumkarzinoms liegt in Deutschland bei etwa 10700 pro Jahr. Es ist das häufigste Malignom der weiblichen Genitalorgane und der vierthäufigste Krebs der Frau insgesamt. Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren ist Gebärmutterkrebs eine Erkrankung der älteren Frau und tritt somit meist postmenopausal auf. (1–3)

2.2 Ätiologie und Histologie

In Bezug auf Ätiologie und Biologie können zwei Typen des Endometriumkarzinoms unterschieden werden: die Typ-1- und Typ-2-Karzinome.

Die mit ca. 80% am häufigsten vorkommenden hormonabhängigen Typ-1-Karzinome sind zum Großteil vom endometrioiden Typ und weisen eine Reihe von Risikofaktoren auf, die im Zusammenhang mit einem Überschuss an Östrogen stehen. Endometrioide Adenokarzinome sind meist östrogen- und progesteronrezeptorpositiv und werden zum Großteil in niedrigen Tumorstadien nach FIGO mit geringem Differenzierungsgrad nach FIGO-Grading diagnostiziert.

Zu den risikosteigernden Faktoren der Kanzerogenese zählen die Langzeittherapie mit Östrogenmonopräparaten, hoher BMI (Adipositas), Diabetes mellitus, Nulliparität, späte Menopause und das PCO-Syndrom. Als Vorstufe zum Karzinom gilt die Endometriumhyperplasie. Grundsätzlich sind Typ-1-Tumore mit einer günstigen Prognose assoziiert. (4–6)

Noch nicht endgültig geklärt ist die Zuordnung der endometrioiden high-grade, d. h. alle G3 Karzinome (genaue Definition s. Kapitel 3.4.), die laut neuesten Erkenntnissen in vielen Merkmalen, wie Prognose, klinisches Verhalten und ätiologische Faktoren, Ähnlichkeiten zu Typ-2-Karzinomen aufweisen. (7–9)

Als wenig hormonabhängige, aggressive Formen gelten Typ-2-Tumore (ca. 15%). Hierzu zählen klassischerweise seröse und klarzellige Tumore, welche meist einen negativen Hormonrezeptorstatus aufweisen und vermehrt mit TP53-Mutationen vergesellschaftet sind (ca. 90% der serösen Tumore). Gemischtzellige Adenokarzinome weisen per Definition mehr als einen Zelltyp auf, wobei ein Zelltyp zu den serösen oder klarzelligen Tumoren zählt. Die Prognose steht in Zusammenhang mit der höhergradigeren Komponente, weshalb diese Gruppe im weiteren Sinne den Typ-2-Tumoren zugeordnet wurde.

Typ-2-Karzinome entstehen auf Basis einer Endometriumatrophie und zeigen schlechte Prognosen. Neue Studien ergaben für Typ-2, dass die typischen Typ-1-Risikofaktoren Nulliparität, orale Kontrazeptiva, Zigarettenrauch, Alter bei Beginn der Menarche und Diabetes mellitus bei Typ-1- und Typ-2-Tumoren gleich stark assoziiert sind. Ausschließlich der Bodymassindex weist bei Typ-2-Tumoren einen deutlich geringeren Einfluss auf. (7–15)

Karzinom Sarkome bestehen aus einer glandulären und einer mesenchymalen Komponente, die beide epithelialer Herkunft sind. Für Karzinom Sarkome werden ähnliche Risikofaktoren wie bei den Typ-1-Tumoren beschrieben. Hinzu kommt häufig anamnestisch eine Beckenbestrahlung. (9, 10)

Grading und Residualtumorstatus:

Das Grading und die Bestimmung des Residualtumorstatus wird nach FIGO-Kriterien durchgeführt und erfolgt folgendermaßen (16, 5):

Tabelle 1 Grading nach FIGO

Grade		Residualtumor	
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden	RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
G 1	Gut differenziert	R0	Kein Residualtumor
G 2	Mäßig differenziert	R1	Mikroskopischer Residualtumor
G 3	Schlecht differenziert	R2	Makroskopischer Residualtumor
G4	Undifferenziert		

2.3 Diagnostik und Stadieneinteilung

Für das Endometriumkarzinom gibt es kein Screeningprogramm, da es keinen Beleg für einen Überlebensvorteil durch Früherkennungsuntersuchungen für das Endometriumkarzinom gibt (4, 10, 17).

Als Leitsymptom des Endometriumkarzinoms gilt die Postmenopausenblutung. Bei peri- und prämenopausalen Frauen können azyklische Blutungen, Schmierblutungen, Hypermenorrhöen oder Metrorrhagien hinweisend sein. Zur Abklärung der Symptome werden verschiedene Untersuchungen eingesetzt. Hierzu zählen die gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonographie und als Goldstandard die Hysteroskopie und fraktionierte Kürettage mit histologischer Beurteilung. (4, 5, 10, 13, 18)

Weiterführend gilt das operative Staging nach FIGO-Kriterien, welches die Tumorausbreitung beurteilt, als verbindlich (13).

Stadieneinteilung:

Die Stadieneinteilung der Endometriumkarzinome erfolgt nach den T-, N- und M-Kategorien der UICC, die den entsprechenden FIGO-Stadien zugeordnet werden. Die zuletzt aktuelle 7. Auflage ist in Tabelle 2 beschrieben (16).

Tabelle 2 TNM/FIGO 7. Auflage (aktuell) 2010

TNM		FIGO
T1	Tumor begrenzt auf Corpus uteri einschließlich endozervikaler Drüsen.	I
T1a	Tumor begrenzt auf Endometrium oder infiltriert weniger als die Hälfte des Myometriums.	IA
T1b	Tumor infiltriert die Hälfte oder mehr des Myometriums	IB
T2	Tumor infiltriert das Stroma der Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus.	II
T3 und/oder N1	Lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie nachfolgend beschrieben:	III
T3a	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (direkte Ausbreitung oder Metastasen).	IIIA
T3b	Vaginal- oder Parametriumbefall (direkte Ausbreitung oder Metastasen).	IIIB
N1	Metastasen in Becken- und /oder paraaortalen Lymphknoten.	IIIC
	Metastasen in Beckenlymphknoten.	IIIC1
	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten.	IIIC2
T4	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Rektumschleimhaut.	IVA
M1	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in inguinalen und anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten).	IVB

2.4 Therapie

2.4.1 Operative Therapie

Im Allgemeinen erfolgt die Therapie der Endometriumkarzinome stadienabhängig. Für alle high-grade Karzinome ist eine totale Hysterektomie mit beidseitiger Adnexextirpation und systematischer Lymphonodektomie empfohlen. Die Lymphonodektomie soll laut AWMF-Leitlinie von 2008 mindestens 25 (10 pelvine und 15 paraaortale) Lymphknoten betragen (4). Dies wird als systematische Lymphonodektomie bezeichnet. Weniger als 25 entnommene Lymphknoten stehen für eine elektive Lymphknotenentfernung bzw. Lymphknotensampling. Aktuell wird das Thema des Ausmaßes der Lymphonodektomie jedoch stark diskutiert (10, 13, 19).

Aufgrund mangelnder Datengrundlage liegt Uneinigkeit bezüglich eines tatsächlichen Überlebensvorteils der Lymphonodektomie bei high-grade Karzinomen vor (20, 21). Bei Typ-1-Tumoren ab Stadium pT3a und allen Typ-2-Tumoren soll laut der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. von 2013 zusätzlich eine Omentektomie und die Entnahme multipler peritonealer Biopsien durchgeführt werden (17).

2.4.2 Adjuvante Therapie

Die Indikation der adjuvanten Therapie ist weltweit nicht einheitlich geregelt und ist vor allem für high-grade Karzinome ein aktuelles Diskussionsthema aufgrund mangelnder Studienergebnisse. In Deutschland wird die adjuvante Therapie grundsätzlich nach Empfehlungen der AWMF- und AGO-Leitlinien durchgeführt. High-grade Tumore werden mit hohem Lokalrezidivrisiko eingestuft und somit wird eine Teletherapie ± Brachytherapie und/oder eine sequentielle Chemotherapie empfohlen. Eine Ausnahme ist das Stadium pT1a G3, wo nur eine Brachytherapie angezeigt ist. Die Chemotherapie wird häufig bei Typ-2-Karzinomen angewendet und enthält zumeist eine Kombination eines Platinpräparates mit Paclitaxel. Im Stadium IV kann eine adjuvante oder palliative Radiatio und/oder Chemotherapie indiziert sein. (4, 17)

In der Strahlentherapie des Endometriumkarzinoms kann zwischen Brachytherapie (interne Strahlentherapie) und Teletherapie (perkutane Radiatio) unterschieden werden.

Die Brachytherapie (brachy bedeutet nah) ist eine interne Strahlentherapie mittels Vaginalapplikator, welche durch die lokale Wirkungsweise eine geringe Toxizität aufweist. Folgende lokale Nebenwirkungen können auftreten: radiogene Zystitis, Vaginalstenosen, Strahlenproktitis, Vaginalnekrosen mit Fisteln und Darmstenosen. Eine vaginale Brachytherapie wird in Deutschland meist im Afterloadingverfahren mit Iridium 192 durchgeführt. Bezüglich der Dosierung gibt es kein einheitliches Verfahren. Folgende Schemata sind in Deutschland gebräuchlich: 3-5x5Gy oder 3x7 Gy bei einer Gewebetiefe von 5mm. (5, 22)

Die Teletherapie (EBRT) ist eine perkutane Radiotherapie, welche mittels Linearbeschleuniger erzeugt wird. Für das Endometriumkarzinom werden Photonen zur Bestrahlung eingesetzt. Mögliche Komplikationen dieser Therapieform sind: intestinale Probleme (Diarrhö, Stenosen, Ileus), Fisteln (intestinal, rektovaginal, urogenital) oder Lymphödeme. Die Gesamtdosis der perkutanen Teletherapie beträgt typischerweise zwischen 45 und 54 Gy (Einzeldosis: 1,8-2Gy, vaginale Dosis: 3x5Gy). (5, 22)

Eine adjuvante Hormontherapie mit Gestagenen zeigt keinen Nutzen, jedoch kann diese Therapieform in der Palliativsituation als Alternative erwogen werden (13, 23–25).

2.5 Nachsorge und Rezidiv

70% der Rezidive manifestieren sich innerhalb der ersten 3 Jahre (10). Als Lokalrezidive werden am häufigsten Scheidenstumpfrezidive diagnostiziert. Des Weiteren können Lokalrezidive an der Beckenwand, Serosa oder Adnexen, sowie regionäre Rezidive der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten oder Fernmetastasen auftreten (16). Zusätzlich kann es in 6 - 10% der Fälle zum Auftreten von Zweitmalignomen, wie dem Mammakarzinom kommen, was bei der Nachsorge bedacht werden sollte (26).

Die gynäkologischen Nachsorgeuntersuchungen mittels vaginaler und rektaler Untersuchung oder gegebenenfalls Ultraschall, sollen in den ersten 3 Jahren nach Operation vierteljährlich, in den nächsten 2 Jahren halbjährlich und danach jährlich erfolgen. Weitere bildgebende Verfahren sind nur bei neu aufgetretenen Symptomen durchzuführen. (26)

2.6 Zielsetzung und Fragestellung

Studienhypothesen

Patienten mit high-grade Endometriumkarzinom profitieren von einer leitlinienkonformen Behandlung.

Neben der Therapie gibt es wichtige Prognosefaktoren wie Alter, Histologie und Stadium, die das Überleben und Rezidivrisiko beeinflussen.

Die leitliniengerechte Umsetzung der adjuvanten Therapie führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens.

Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen einen Beitrag zu dem in der Literatur wenig behandelten Thema der high-grade Endometriumkarzinome leisten. Ein wesentlicher Aspekt ist, den Versorgungsstand von an high-grade Endometriumkarzinom erkrankten Frauen im Einzugsgebiet der Oberpfalz zu erfassen.

Detaillierte Fragestellungen, die in dieser retrospektiven Kohortenstudie anhand von Registerdaten zu der Thematik erfasst wurden, sind: Welche Charakteristika weisen Frauen auf, die vom high-grade Endometriumkarzinom betroffen sind? In welchen Stadien und mit welcher Histologie werden high-grade Endometriumkarzinome diagnostiziert und welche Therapien werden daraufhin durchgeführt? Wie sieht die im Anschluss an eine Primäroperation stattfindende adjuvante Therapie aus?

Hierbei wurde das Hauptaugenmerk auf die adjuvanten Therapien (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie), die unterschiedlichen Radiotherapiearten (Brachytherapie, Teletherapie, Tele- und Brachytherapie) sowie die Formen der Lymphonodektomie (1 - 24 oder mehr als 25 untersuchte Lymphknoten) gelegt.

In einer umfassenden Outcome-Analyse sollen das Langzeit-Gesamtüberleben, Rezidivraten und das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von der Primärtherapie und weiteren Einflussfaktoren geschätzt werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Krebsregisterdaten von Patienten mit high-grade Endometriumkarzinom zur Auswertung herangezogen. Der Erfassungszeitraum der Daten zu Diagnose, Therapie und Verlauf wurde von 1998-2015 festgelegt; die Region umfasst den Regierungsbezirk Oberpfalz. Als Endpunkte der Analysen wurden das Überleben, die Rezidivraten und das rezidivfreie Überleben festgelegt.

3.2 Datengrundlage und Datenerhebung

Datengrundlage für alle Auswertungen sind die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben in der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) des Tumorzentrums Regensburg, welche durch die Mitarbeiter des Tumorzentrums ständig aktualisiert werden. Dokumentationsgrundlage hierfür bilden die übermittelten Arztbriefe, histologischen Befunde und standardisierten Dokumentationsbögen von Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Pathologen. Der aktuelle Life-Status wird durch Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt.

Sämtliche relevanten Daten aus der Datenbank des Tumorzentrums wurden in einem einheitlichen Datensatz zusammengestellt und durch Eigenrecherche der archivierten Arztbriefe ergänzt.

Bei den Patientendaten wurde auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Der Datensatz für die weiteren Auswertungen wurde pseudonymisiert und nur die Patientenidentifikationsnummer für eventuelle Rückfragen verwendet. Außerdem wurde für die Nutzung des TUDOK-Programms eine Schweigepflichterklärung abgegeben.

3.3 Tumorzentrum Regensburg

Das Tumorzentrum Regensburg ist eingebunden in das Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg. Der Zuständigkeitsbereich für die flächendeckende, bevölkerungsbezogene und verlaufsbegleitende Dokumentation von Tumorerkrankungen in einem klinischen Krebsregister umfasst die Oberpfalz und Niederbayern.

Das vorrangige Ziel ist es, das Überleben der onkologischen Patienten zu verbessern. Dies soll durch eine leitliniengerechte Umsetzung der Therapie erreicht werden.

Die sektorübergreifende und strukturierte Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorpatienten ist ein wesentliches Instrument, um eine unabhängige Qualitätssicherung zu gewährleisten.

Zu den weiteren Aufgaben des Tumorzentrums zählt die Zertifizierung von onkologischen Organkrebszentren. Die zertifizierten gynäkologischen Zentren in der Oberpfalz sind das Gynäkologische Krebszentrum Regensburg, Caritas-Krankenhaus St. Josef und das Gynäkologische Krebszentrum Neumarkt.

Das Tumorzentrum arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsregistergesetzes und insbesondere dem Datenschutz kommt eine hohe Bedeutung zu. (27)

3.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Das Auswertekollektiv bildeten Frauen mit Wohnort innerhalb der Oberpfalz, die ein high-grade Endometriumkarzinom aufgewiesen und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum von 01.01.1998 bis 31.12.2015 erfasst wurden. Der letzte Abgleich in der Melderegisterdatenbank bezüglich des letzten Lebtdatum oder Sterbedatum erfolgte am 31.5.2016.

Das Grundkollektiv umfasste 2398 Patienten (siehe Abb. 1) mit bösartigen Neubildungen des Uterus ICD-10 C54. Davon wurden im ersten Schritt 1876 Uterussarkome und low-grade Endometriumkarzinome ausgeschlossen. Daraus ergaben sich 522 high-grade Fälle für den weiteren Einschluss. Die Definition der high-grade Tumore wird am Ende des Kapitels beschrieben.

Des Weiteren wurden 82 Patienten mit vorhergegangenen oder zeitgleichen malignen Zweittumoren oder Zweittumoren mit Auftreten innerhalb von 90 Tagen nach Diagnosedatum ausgeschlossen.

Bei 84 Personen fehlten ausreichende Follow-up-Daten (d. h. keine Arztbriefe vorhanden), weshalb diese Patienten ebenfalls zum Ausschluss gezählt wurden.

Für die weiteren Auswertungen wurde in ein Hauptanalysekollektiv und Nebanalysekollektiv unterteilt (siehe Abb. 1). Das Hauptanalysekollektiv umfasste 331 ausschließlich hysterektomierte Patienten. 25 nicht-hysterektomierte Patienten bildeten das Nebenauswertekollektiv, wovon 20 keine Operation erhielten und bei 5 Personen anderswertige zytoreduktive Operationen durchgeführt wurden.

Flow Chart mit Ein- und Ausschlüssen für die Auswertekollektive:

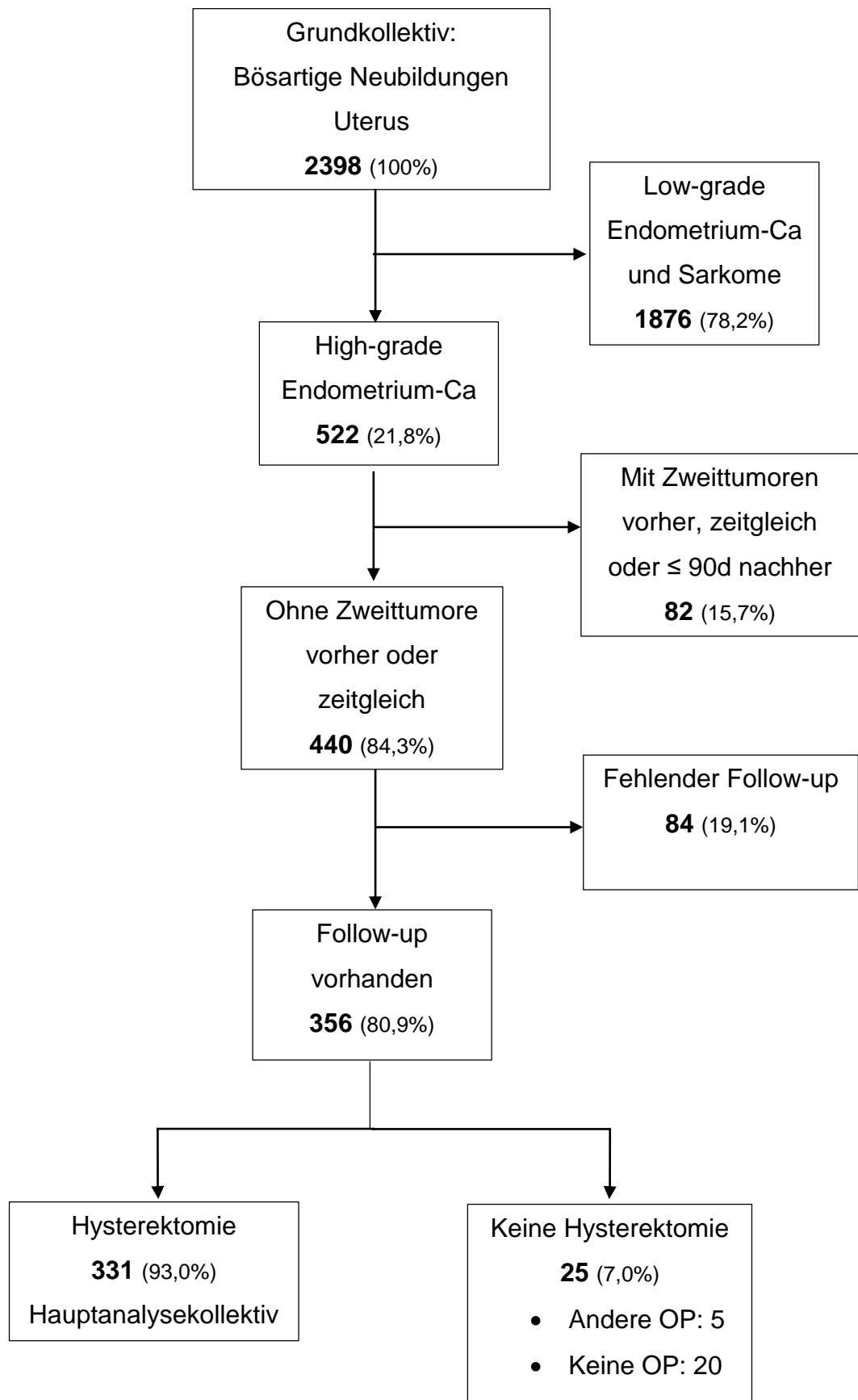


Abbildung 1 Flow Chart mit Ein- und Ausschlüssen für die Auswertekollektive

In dieser Arbeit wurde folgende Einteilung in zwei Gruppen nach FIGO-Grading, in low- und high-grade Tumore, und zudem in vier Gruppen nach Histologie vorgenommen.

Einteilung in low-grade und high-grade Tumore:

Zu den low-grade Tumoren zählen alle Typ-1-Karzinome (endometrioides Adenokarzinom mit Unterformen) und Plattenepithelkarzinome mit G1 oder G2 Grading.

Die high-grade Tumore umfassen die Typ-1-Karzinome und Plattenepithelkarzinome mit G3 Grading. Zudem zählen alle Typ-2-Karzinome (Seröses, klarzelliges oder gemischtzelliges Adenokarzinom) und Karzinosarkome mit Grading G1-3, sowie undifferenzierte Adenokarzinome hinzu. (5, 8, 10–13)

Histologische Einteilung in vier Gruppen:

Anzumerken ist, dass die histologische Einteilung der Endometriumkarzinome in Typ-1 und Typ-2 nicht einheitlich ist und in Studien und Lehrbüchern unterschiedlich definiert wird. Die Einteilung in dieser Arbeit wurde folgendermaßen festgelegt (8–14, 28):

Typ-1:

Endometrioides Adenokarzinom

- Papilläre Variante
- Variante mit plattenepithelialer (squamöser) Differenzierung
- Zilientragende Variante
- Sekretorische Variante

Muzinöse Adenokarzinome

Typ-2:

Seröses Adenokarzinom

Klarzelliges Adenokarzinom

Gemischtzelliges Adenokarzinom

Karzinom Sarkome (= Maligner Müller Misch tumor/maligne mesodermale Misch tumore)

Weitere Histologien:

Plattenepithelkarzinom

Undifferenziertes Adenokarzinom

3.5 Dokumentierte klinische und histopathologische Befunde

Folgende Variablen wurden vom Tumorzentrum bereitgestellt, ergänzt und für die nachfolgenden Auswertungen verwendet:

Angaben zur Epidemiologie:

Patientenidentifikationsnummer, Geburtsdatum, Diagnosedatum, Menopausenstatus

Angaben zur Histopathologie:

Primäre Diagnose nach ICD-10, Primäre Tumorlokalisation, TMN-Kategorie (klinisch, pathologisch, prä- und postoperativ), Stadiengruppierung nach FIGO, Stadiengruppierung nach UICC, histologischer Typ, Grading, Anzahl und Befall untersuchter Lymphknoten (paraaortal, pelvin), postoperativer Tumorrest lokal, postoperativer Tumorrest gesamt, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Hormonrezeptorstatus

Angaben zur Primärtherapie:

durchgeführte Primäroperationen, Teletherapie (inklusive Dosis), Brachytherapie (inklusive Dosis), Intention der Strahlentherapie, Chemotherapie (inklusive Substanzen), Intention der Chemotherapie, Hormontherapie, Intention der Hormontherapie

Angaben für die Outcome-Analysen:

letztes Lebtdatum, Sterbedatum, Datum eines Rezidivs, Lokalisation des Rezidivs (lokales Rezidiv, regionäres Lymphknotenrezidiv, Fernmetastasenrezidiv)

Für den in dieser Arbeit festgelegten Auswertezeitraum waren zwei unterschiedliche TNM-Versionen gültig (s. Tab. 2). Um eine gemeinsame Auswertung zu ermöglichen, wurden alle Tumore die mit der 6. Auflage des TNM klassifiziert wurden, an die zuletzt bis Anfang 2017 geltende 7. Auflage angepasst.

Änderungen von der 6. Auflage (2003) zur 7. Auflage (2010) der TNM-Klassifikation:

Die alten Stadien IA und IB wurden zu IA zusammengefasst und IC wurde zu IB. Die Unterteilung erfolgt somit nur mehr in über oder unter 50% Myometriumbefall.

Eine alleinige Beteiligung endozervikaler Drüsen (ehemals Stadium IIA) wurde zu Stadium I hinzugefügt. Von einer Unterteilung des Stadiums II wurde in der neuen Klassifikation abgesehen.

Im Gegensatz zur 6. Auflage erfolgt keine Änderung des Stadiums durch Tumorzellnachweis in Aszites-/oder Peritonealspülung. Diese soll lediglich gesondert diagnostiziert werden.

Zu Stadium IIIB zählt nicht mehr alleinig der Vaginalbefall, sondern aktuell auch ein Befall der Parametrien.

Das alte Stadium IIIC wurde anhand der befallenen regionären Lymphknoten nochmal unterteilt in IIIC1 und IIIC2. (16, 18, 29, 30)

Die Stadieneinteilung nach FIGO wurde aus den Angaben des Pathologiebefundes übernommen und auf Korrektheit anhand des TNM überprüft.

3.6 Statistische Methoden und Analysen

Die metrischen und stetigen Variablen wie das Diagnosealter, wurden mit Lage- und Streuungsmaßen (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung) sowie Histogrammen beschrieben.

Für kategoriale Variablen wurden bei den deskriptiven Analysen Häufigkeitstabellen und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten-, Zeilen- oder Tabellenprozent erstellt. Weitere Darstellungen erfolgten mittels Balken- oder Kreisdiagrammen. Um die Abhängigkeit unverbundener Variablen zu prüfen, wurde bei den Kontingenztabellen zusätzlich der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit durchgeführt.

Für Rezidiv- und Sterbeereignisse und das letzte Datum einer Lebendmeldung wurde mit dem 31.5.2016 ein Cut-Off-Datum gesetzt, welches das einheitliche Ende der Beobachtungszeit für alle Patienten darstellt. Danach aufgetretene Rezidiv- und Todesfälle wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Die Überlebenszeit wurde aus dem Diagnosedatum des Primärtumors und je nach vorhandener Angabe aus dem letzten Lebtdatum (letztem Follow-Up-Datum), dem Sterbedatum oder dem Cut-Off-Datum ermittelt. Ebenso wurde das rezidivfreie Überleben aus dem Diagnosedatum des Primärtumors, sowie der Differenz zum letzten Lebtdatum, Rezidivdatum, Sterbedatum oder dem Cut-Off-Datum bestimmt. Bei den kumulativen Rezidivraten wurde mit dem Diagnosedatum und dem jeweiligen Rezidivdatum (lokal, lokoregionär oder Fernmetastase) gerechnet, zensiert wurde hierbei mit dem letzten Lebtdatum, Cut-off-Datum oder Sterbedatum.

Die Analysen des kumulativen Gesamtüberlebens, der kumulativen Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens wurden mit der Kaplan-Meier-Methode umgesetzt. Eine Unterteilung erfolgte bei den Rezidivraten in Lokale, Lokoregionäre und Fernmetastasenrezidive. Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen wurden jeweils in 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivwahrscheinlichkeiten sowie der medianen Überlebenszeit angegeben. Um Unterschiede zwischen den Patientenuntergruppen herauszufinden, wurde mittels Log-Rank-Test nach Cox-Mantel auf Signifikanz geprüft.

P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant und p-Werte $< 0,001$ als hochsignifikant bewertet.

Zusätzlich wurden univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In den multivariablen Analysen wurden sowohl biologische als auch therapeutische Einflussfaktoren gleichzeitig auf ihre Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit oder die Rezidivrate untersucht. Als Maßzahl dieser Analysen wird die Hazard Ratio (HR) zum Vergleich der Überlebenszeiten und als Schätzer der durch die Einflussgröße bedingten Sterberisiken angegeben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert.

Die statistischen Datenanalysen wurden mittels der Statistiksoftware „IBM Statistics SPSS Version 23.0“ durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der hysterektomierten Patienten mit high-grade Endometriumkarzinom FIGO I-IV

4.1.1 Altersverteilung und Postmenopausenstatus

Die Gesamtanzahl der hysterektomierten Patienten im FIGO-Stadium I - IV, die den Einschlusskriterien genügten, betrug 331, wobei das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 68,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 9,6 Jahren lag (s. Abb. 2). Der älteste Patient der Studie war 93,5; der Jüngste 35,6 Jahre (s. Tab. 3). Abb. 2 zeigt die Altersverteilung in 2-Jahres-Intervallen.

Tabelle 3 Alter bei Diagnose, Lage- und Streumaße

Gesamtanzahl	331
Mittelwert	68,8
Median	69,7
Minimum	35,6
Maximum	93,5
Standardabweichung	9,6

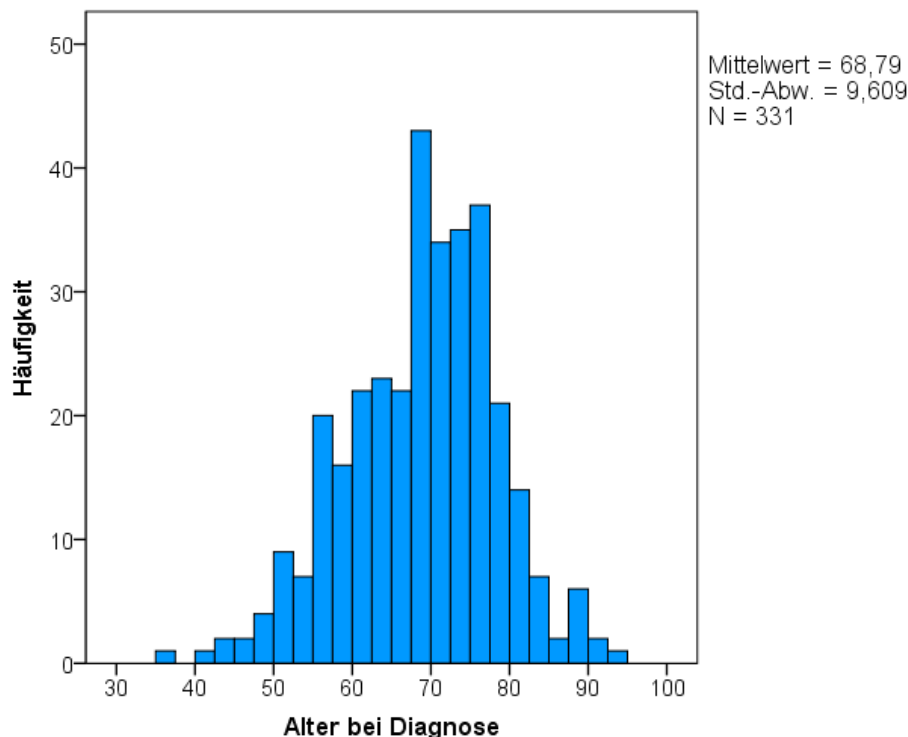


Abbildung 2 Verteilung des Alters bei Diagnose

Nach Einteilung des Alters bei Diagnose in vier Klassen zeigte sich, dass überproportional viele Patienten in den Gruppen 60 - 69 Jahren mit 110 Fällen (33,2%) und in der Klasse 70 - 79 mit 127 (38,4%) Fällen vertreten waren (s. Tab. 4). Bei den unter 60 und über 80-Jährigen waren es insgesamt nur 94 (28,4%) Patienten.

Postmenopausale Frauen hatten mit 227 (68,6%) den weitaus größten Anteil bei der Verteilung des Menopausenstatus bei Diagnosestellung. Nur 10 (3%) Patienten waren prämenopausal und 6 (1,8%) Patienten perimenopausal (s. Tab. 2).

Tabelle 4 Verteilung des Alters in Klassen eingeteilt und des Menopausenstatus

		Anzahl	Prozent
Alter bei Diagnose in 4 Klassen	< 60	62	18,7%
	60 - 69	110	33,2%
	70 - 79	127	38,4%
	80 +	32	9,7%
Menopausenstatus	prämenopausal	10	3,0%
	perimenopausal	6	1,8%
	postmenopausal	227	68,6%
	keine Angabe	88	26,6%
	Gesamt	331	100,0%

4.1.2 Beschreibung der Histologie und Pathologie

Nach ICD-O Klassifikation fanden sich im Hautanalysekollektiv 13 verschiedene histologische Tumortypen, welche vier Gruppen zugeordnet wurden (s. Tab. 5, vgl. Kapitel 2.4). Die Typ-2-Tumore waren mit 82 (24,8%), die Karzinosarkome mit 43 (13,0%) und die Adenokarzinome o.n.A. mit 18 (5,4%) Patienten vertreten. Mit 188 (56,8%) zählten über die Hälfte der Fälle zur Gruppe Typ-1-Karzinome.

Das endometrioide Adenokarzinom o.n.A. war mit 151 (45,6%) deutlich am häufigsten anzufinden. Wohingegen das seröse Zystadenokarzinom o.n.A. nur 42 (12,7%), das klarzellige Adenokarzinom 19 (5,7%) und der maligne Müller-Mischtumor 14 (6,0%) Patienten aufwiesen.

Tabelle 5 Histologische Tumorklassifikation, in Gruppen eingeteilt und nach ICD-O

		Anzahl	Prozent
<u>Histologiegruppe:</u>			
Typ-2		82	24,8%
Karzin Sarkom		43	13,0%
Typ-1		188	56,8%
Adeno-Ca o.n.A.		18	5,4%
<u>Histologie nach ICD-O:</u>			
Typ-2	83103 Klarzelliges Adenokarzinom o.n.A.	19	5,7%
	83233 Gemischtzelliges Adenokarzinom	7	2,1%
	84413 Seröses Zystadenokarzinom o.n.A.	42	12,7%
	84603 Seröses papilläres Zystadenokarzinom	14	4,2%
Karzin Sarkom	89503 Maligner Müller-Mischtumor	20	6,0%
	89513 Maligner mesodermaler Mischtumor	14	4,2%
	89803 Karzin Sarkom o.n.A.	9	2,7%
Typ-1	82603 Papilläres Adenokarzinom o.n.A.	9	2,7%
	83803 Endometrioides Adenokarzinom o.n.A.	151	45,6%
	84803 Muzinöses Adenokarzinom	3	0,9%
	85603 Adenosquamöses Karzinom	22	6,6%
	85703 Adenokarzinom mit	3	0,9%
	Plattenepithelmetaplasie		
Adeno-Ca o.n.A.	81403 Adenokarzinom o.n.A.	18	5,4%
Gesamt		331	100%

Die Stadieneinteilung nach FIGO ließ erkennen, dass 134 (40,5%) Stadium I, 24 (7,3%) Stadium II, 82 (24,8%) Stadium III und 47 (14,2%) Stadium IV aufwiesen (s. Tab. 6 und Abb. 3). In 44 (13,8%) Fällen konnte das Stadium nicht vollständig dokumentiert werden.

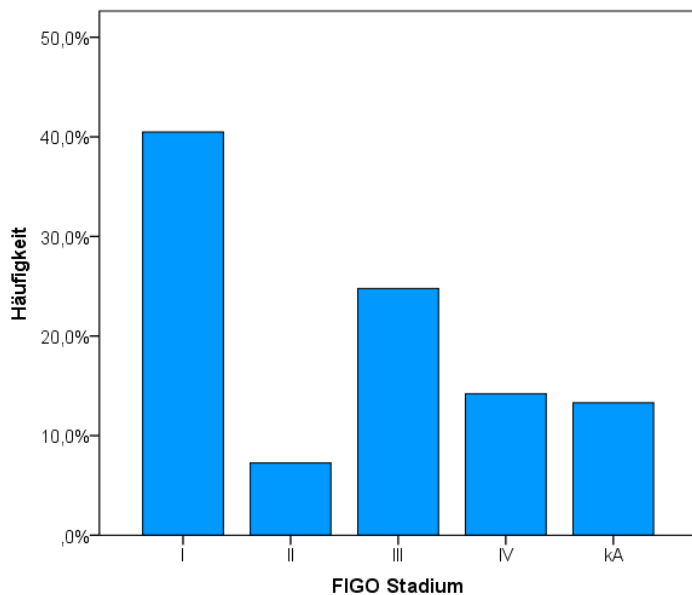


Abbildung 3 Verteilung der FIGO-Stadien

Bei 306 (92,4%) Patienten war der Tumor schlecht differenziert (Grading G3), da in der Studie nur high-grade Karzinome eingeschlossen wurden. 8 (2,4%) Fälle, die ausschließlich den Typ-2-Tumoren angehörten, wiesen eine gute bis mäßige Differenzierung (Grading G1 bis G2) auf. Zu den Karzinosarkomen oder Typ-2 zählten 17 (5,1%) Patienten mit der Angabe GX/k.A.

Die Tumoresektion verlief in 262 (79,2%) Fällen lokal mit R0-Status und in 217 (65,6%) Fällen war der gesamte Residualtumorstatus R0. Hingegen wurde bei 19 (5,7%) Patienten lokal R1/R2 operiert und bei 38 (11,5%) war der gesamte Residualtumorstatus R1/R2. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass im Kollektiv fernmetastasierte Fälle eingeschlossen wurden.

Eine Invasion der Lymphgefäße L1 war bei 99 (29,9%) vorzufinden, wogegen 142 (42,9%) keine Lymphgefäßeinbrüche L0 zeigten und bei 90 (27,2%) LX/keine Angabe vorlag. Die Veneninvasion war bei 185 (55,9%) Patienten mit V0, bei 43 (13,0%) mit V1 und bei 103 (31,1%) mit VX/keine Angabe angegeben.

Der Rezeptorstatus zeigte bei 57 (17,2%) einen positiven Östrogenrezeptor und bei 45 (13,6%) einen positiven Progesteronrezeptor. Negativ war der Status in 36 (10,9%) Fällen beim Östrogenrezeptor und ähnlich beim Progesteronrezeptor in 42 (12,7%) Fällen. In etwas über 70% wurde kein Rezeptorstatus angegeben.

Tabelle 6 Verteilung der Befunde zur Pathologie

		Anzahl	Prozent
FIGO-Stadium	I	134	40,5%
	II	24	7,3%
	III	82	24,8%
	IV	47	14,2%
	kA	44	13,3%
T Primärtumor	T1	185	55,9%
	T2	44	13,3%
	T3	88	26,6%
	T4	8	2,4%
	TX/kA	6	1,8%
N Regionäre Lymphknoten	N0	193	58,3%
	N1	71	21,5%
	NX/kA	67	20,2%
M Fernmetastasen	M0	246	74,3%
	M1	42	12,7%
	MX/kA	43	13,0%
Grading	G1	2	0,6%
	G2	6	1,8%
	G3/4	306	92,4%
	GX/kA	17	5,1%
Residualtumor lokal	R0	262	79,2%
	R1/2	19	5,7%
	RX/kA	50	15,1%
Residualtumor gesamt	R0	217	65,6%
	R1/2	38	11,5%
	RX/kA	76	23,0%
Lymphgefäßinvasion	L0	142	42,9%
	L1	99	29,9%
	LX/kA	90	27,2%
Veneninvasion	V0	185	55,9%
	V1	43	13,0%
	VX/kA	103	31,1%
Östrogenrezeptorstatus	positiv	57	17,2%
	negativ	36	10,9%
	kA	238	71,9%
Progesteronrezeptorstatus	positiv	45	13,6%
	negativ	42	12,7%
	kA	244	73,7%
	Gesamt	331	100,0%

Bei den 331 hysterektomierten Patienten wurden bei insgesamt 230 (69,4%) Patienten die Lymphknoten untersucht. Dabei wurden in 78 (23,6%) Fällen 1 - 24 Lymphknoten und in 132 (39,9%) Fällen mehr als 25 Lymphknoten inspiziert (s. Abb. 4, Tab. 7).

101 (30,5%) Patienten erhielten keine Untersuchung der Lymphknoten oder es lag dazu keine Angabe vor (s. Tab. 7). Eine Verteilung der untersuchten Lymphknoten in 10-er-Intervallen zeigt Tabelle 7.

Der metastatische Befall der Lymphknoten konnte bei 68 (20,5%) Patienten pathologisch nachgewiesen werden. Keine befallenen Lymphknoten oder keine Angabe dazu gab es in 263 (79,5%) Fällen.

Tabelle 7 Beschreibung der Anzahlen untersuchter und befallener Lymphknoten

		Anzahl	Prozent
Lymphknoten untersucht	LK untersucht ja	210	63,4%
	LK untersucht ja ohne Anzahl	20	6,0%
	LK untersucht nein/kA	101	30,5%
Lymphknoten untersucht in 4 Klassen	1 - 24	78	23,6%
	25 +	132	39,9%
	LK untersucht ja ohne Anzahl	20	6,0%
	LK untersucht nein/kA	101	30,5%
Lymphknoten untersucht (Klassiert 10)	1 - 9	26	7,9%
	10 - 19	25	7,6%
	20 - 29	51	15,4%
	30 - 39	37	11,2%
	40 - 49	29	8,8%
	50 - 59	18	5,4%
	60 - 69	11	3,3%
	70 - 79	7	2,1%
	80 - 89	2	0,6%
	90 - 99	2	0,6%
	110 +	2	0,6%
	LK untersucht ja ohne Anzahl	20	6,0%
	LK untersucht nein/kA	101	30,5%
Lymphknoten befallen	LK befallen ja	68	20,5%
	LK befallen nein/kA	263	79,5%
	Gesamt	331	100,0%

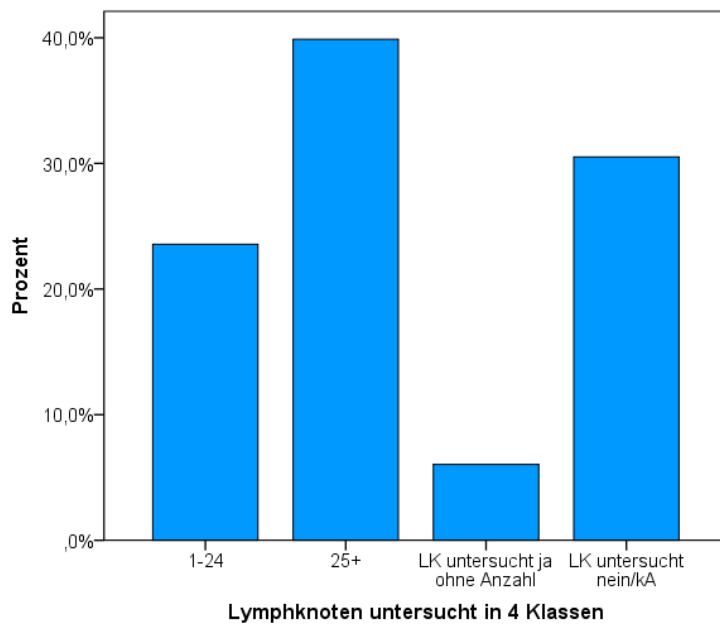


Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in 4 Klassen

4.1.3 Beschreibung der durchgeführten primären Operationen

Als primäre Operationen wurden in der Studie folgende Operationen festgelegt: alle Uterusexstirpationen und Operationen die innerhalb von 90 Tagen nach der Uterusexstirpation (Hysterektomie) erfolgten.

Die Uterusexstirpation wurde bei allen 331 (100,0%) Patienten des Hauptanalysekollektivs durchgeführt. Eine zusätzliche Salpingoovarektomie wurde in 90,9% durchgeführt. Bei den weiteren zytoreduktiven Operationen erfolgte in 3 Fällen (0,9%) eine Exenteration, in 8 Fällen (1,8%) eine Operation im Douglasraum oder der Vagina, in 89 Fällen (26,0%) eine Omentektomie und in 54 Fällen (14,5%) eine Darmoperation (s. Tab. 8).

Bei der Lymphonodektomie erfolgte bei 133 (40,2%) Operationen eine Entfernung der paraaortalen und pelvinen/iliakalen Lymphknoten, bei 62 (18,7%) nur eine Entfernung der pelvinen/iliakalen Lymphknoten und in nur 6 (1,8%) Fällen eine alleinige Ektomie der paraaortalen Lymphknoten (s. Tab 8).

Tabelle 8 Beschreibung der primären Operationen

		Anzahl	Prozent
Uterusexstirpation	ja	331	100,0%
Salpingoovarektomie	ja	301	90,9%
	nein	30	9,1%
Exenteration	ja	3	0,9%
	nein	328	99,1%
OP Vagina/Douglasraum	ja	6	1,8%
	nein	325	98,2%
OP Peritoneum (Omentektomie)	ja	86	26,0%
	nein	245	74,0%
OP Darm	ja	48	14,5%
	nein	283	85,5%
OP LK Gruppe	OP LK paraaortal + pelvin/iliakal	133	40,2%
	OP LK pelvin/iliakal	62	18,7%
	OP LK paraaortal	6	1,8%
	OP LK andere	8	2,4%
	OP LK nein/kA	122	36,9%
	Gesamt	331	100,0%

4.1.4 Übersicht der adjuvanten Therapie

Die adjuvante Therapie der 331 hysterektomierten Patienten des Hauptanalysekollektivs wurde in 4 Gruppen eingeteilt (s. Tab. 9 und Abb. 5). Dabei erhielten 28 (8,5%) eine kombinierte Radiochemotherapie (Op+Rad+CTX), 28 (8,5%) eine Chemotherapie (Op+CTX) und mit 165 (49,8%) unterzog sich der größte Patientenanteil einer Radiotherapie (Op+Rad). Eine alleinige Operation (Hysterektomie) wurde bei 110 (33,2%) Frauen durchgeführt.

Der maximale Zeitraum in der eine Therapie noch als adjuvant bezeichnet wurde, wurde in dieser Studie mit kleiner 270 Tagen nach Diagnosedatum bzw. Datum der Uterusexstirpation festgelegt.

Tabelle 9 Übersicht zur Therapie der hysterektomierten Patienten

Therapie	Anzahl	Prozent
Op+Rad+CTX	28	8,5%
Op+Rad	165	49,8%
Op+CTX	28	8,5%
Op	110	33,2%
Gesamt	331	100,0%

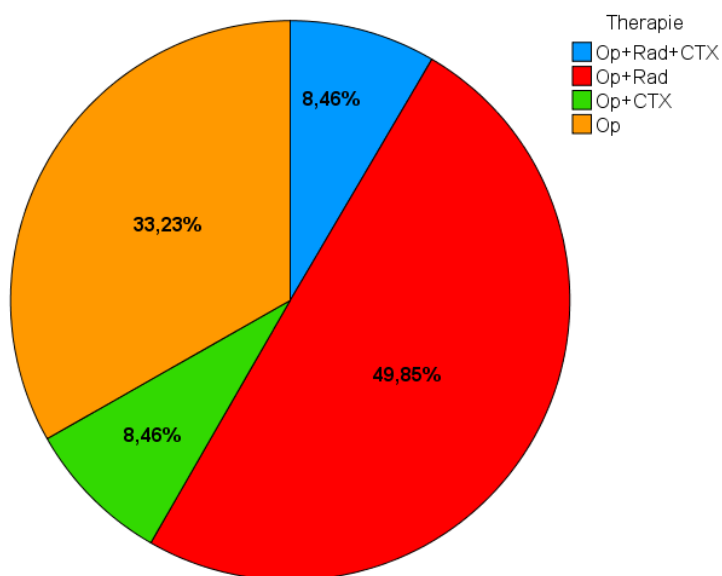


Abbildung 5 Übersicht zur Therapieverteilung der hysterektomierten Patienten

Einteilung der Patienten nach Stadien:

Zur Auswertung der Therapie wurden die 331 hysterektomierten Patienten nach Stadien in zwei Gruppen eingeteilt. Die vorwiegend kurativ behandelte Gruppe der Patienten im FIGO-Stadium I, II, III und kA (Therapiehauptauswertegruppe) umfasste 284 (85,8%) Frauen (s. Abb. 6). Anhand dieses einheitlichen Kollektivs wurden die Auswirkungen unterschiedlicher operativer und adjuvanter Therapien ausgewertet. Die 47 (14,2%) hauptsächlich palliativ therapierten Stadium IV-Patienten wurden im weiteren in kleinerem Rahmen analysiert.

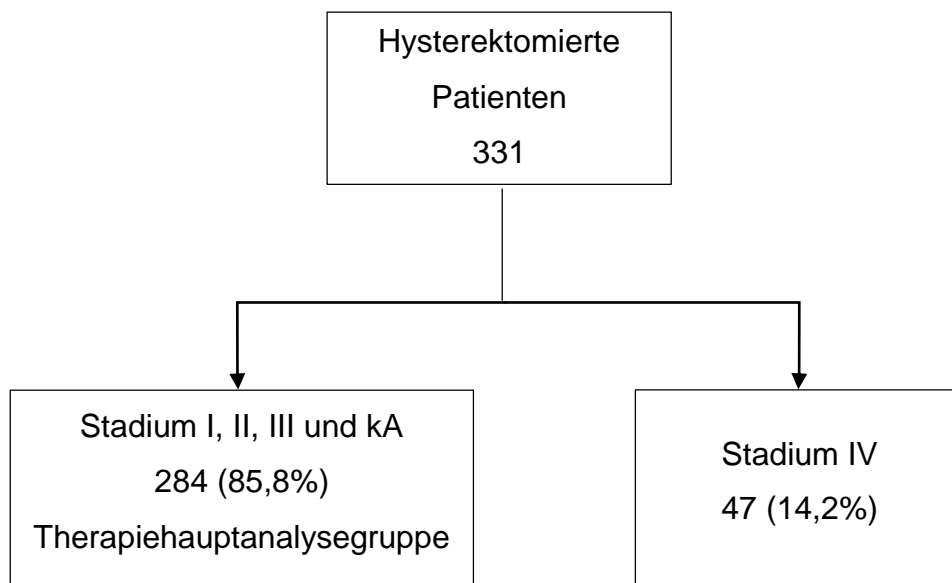


Abbildung 6 Einteilung der Patienten nach Stadien zur Therapieauswertung

4.1.5 Beschreibung der Therapie im Stadium I, II, III und kA

Insgesamt 284 Patienten zählten zu den Stadien I, II, III und kA. In diesen Stadien wurde als adjuvante Therapie am häufigsten, mit 151 (53,2%) Fällen, eine Radiatio durchgeführt (s. Tab. 10). Kleine Anzahlen entfielen auf Chemotherapie mit 11 (3,9%) Fällen und Radiochemotherapie mit einer Anzahl von 23 (8,1%). Keine adjuvante Therapie erhielten 99 (34,9%) der Frauen.

Tabelle 10 Verteilung der Therapie bei den Patienten Stadium I, II, III und kA

Therapie	Anzahl	Prozent
Op+Rad+CTX	23	8,1%
Op+Rad	151	53,2%
Op+CTX	11	3,9%
Op	99	34,9%
Gesamt	284	100,0%

Eine Übersicht der 151 ausschließlich adjuvant radiotherapierten Patienten zeigt Tab. 11. Drei verschiedene Radiotherapieformen wurden je nach Indikation angewendet: die Brachytherapie erfolgte in 80 (53,0%), die Teletherapie in 17 (11,3%) und eine kombinierte Tele- und Brachytherapie in 53 (35,1%) Fällen. Eine Radiatio wurde ohne nähere Bezeichnung (Radiatio n.n.b.) durchgeführt.

Die Dosis der Bestrahlung spielte dabei für die einzelnen Radiotherapiearten eine wichtige Rolle. In dieser Studie wurde die Brachytherapie im Mittel mit 18,7 Gy (Standardabweichung 3,3 Gy) und einem Median von 20,0 Gy durchgeführt. Die Teletherapie erreichte einen Mittelwert von 49,4 Gy (Standardabweichung 4,5 Gy) und einen Median von 50,4 Gy. Bei der kombinierten Tele- und Brachytherapie waren die Werte nahezu ident. Die Teletherapie erzielte einen Median von 50,4 Gy (Mittelwert 48,2 Gy, Standardabweichung 3,2 Gy) und die Brachytherapie 20,0 Gy (Mittelwert 20,4 Gy, Standardabweichung 0,8 Gy).

Tabelle 11 Verteilung der Radiotherapiearten unter den nur Radiotherapierten im Stadium I, II, III und kA

Radiatio	Anzahl	Prozent
Tele- und Brachytherapie	53	35,1%
Brachytherapie	80	53,0%
Teletherapie	17	11,3%
Radiatio nnb	1	0,7%
Gesamt	151	100,0%

Die alleinige Chemotherapie wurde mit 11 Fällen und unter 4% als adjuvante Therapie selten angewendet. Eine Therapie mit Carbo- bzw. Cisplatin in Kombination mit Taxol wurde 9 (81,8%) Mal durchgeführt. Die alleinige Verabreichung von Carbo- bzw. Cisplatin erfolgte in 2 (18,2%) Fällen. Die Zyklusanzahl betrug dabei im Median 6.

Bei den 23 radiochemotherapierten Patienten wurde in 19 Fällen (82,6%) Carbo- bzw. Cisplatin mit Taxol verabreicht. In drei Fällen (13,0%) Carbo- bzw. Cisplatin und in einem Fall (4,3%) Taxol. Die mediane Zyklusanzahl lag bei 6.

Zu erwähnen ist ebenfalls die Hormontherapie, die unter den 284 Patienten jedoch nur in einem Fall (0,4%) durchgeführt wurde.

4.1.6 Beschreibung der Patienten in den Therapiegruppen

In diesem Kapitel sollen die Zusammenhänge zwischen den Prognosefaktoren Alter, Histologie und FIGO-Stadium und den Therapieformen untersucht werden.

Unter den 23 radiochemotherapierten Patienten befanden sich 78,2% der Fälle im Alter unter 70, während in der Gruppe der 261 Patienten ohne Radiochemotherapie nur 49,6% in diesem Altersbereich waren (s. Tab. 12). Im Alter über 80 erfolgte keine Radiochemotherapie. Die Radiochemotherapie wurde somit bevorzugt bei jüngeren Patienten eingesetzt (Chi-Quadrat $p = 0,039$).

In der Gruppe „Radiochemotherapie“ befanden sich gegenüber den Nicht-Radiochemotherapierten doppelt so viele Karzinosarkome (21,7 vs. 10,7%) und bevorzugt Typ-2-Karzinome (34,8 vs. 22,6%), während Typ-1-Karzinome deutlich seltener vorkamen (39,1 vs. 60,9%). Mit einem p-Wert von 0,151 bestand jedoch keine signifikante Abhängigkeit im Chi-Quadrat-Test.

Eine Bevorzugung der höheren Stadien war bei den radiochemotherapierten Patienten zu beobachten mit 21,7% in Stadiengruppe FIGO II gegenüber 7,3% bei den Nicht-Radiochemotherapierten, und 47,8% mit FIGO III gegenüber 27,2% ($p = 0,003$). Hierbei ist allerdings der Anteil von Patienten mit fehlender Stadienangabe von 16,9% unter den Nicht-Radiochemotherapierten zu beachten.

Tabelle 12 Beschreibung der Verteilung von Diagnosealter, Histologie und Stadiengruppierung in Abhängigkeit von der Radiochemotherapie

		Radiochemotherapie						Chi- Quadrat p
		ja		nein		Gesamt		
		Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	Anzahl	Spalten- %	
Alter bei Diagnose	< 60	5	21,7	46	17,6	51	18,0	
	60 - 69	13	56,5	83	31,8	96	33,8	
	70 - 79	5	21,7	102	39,1	107	37,7	
	80 +	0	0,0	30	11,5	30	10,6	
Histologiegruppe	Typ-1	9	39,1	159	60,9	168	59,2	
	Karzinom	5	21,7	28	10,7	33	11,6	
	Typ-2	8	34,8	59	22,6	67	23,6	
	Adeno-Ca onA	1	4,3	15	5,7	16	5,6	
FIGO-Stadium	I	7	30,4	127	48,7	134	47,2	
	II	5	21,7	19	7,3	24	8,5	
	III	11	47,8	71	27,2	82	28,9	
	kA	0	0,0	44	16,9	44	15,5	
	Gesamt	23	100,0	261	100,0	284	100,0	

Die ausschließliche Radiatio (23 Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie hier ausgeschlossen) wies mit 151 die größte Fallzahl der adjuvanten Therapiearten auf (s. Tab. 13). Jedoch wurden nur die unter 80-jährigen Patienten häufiger radiotherapiert. Bei den Radiotherapierten lag der Prozentsatz der 60–69-Jährigen bei 37,1 vs. 24,5% bei den Nicht-radiotherapierten; hingegen lag das Verhältnis bei der Gruppe über 80 bei 4,6 vs. 20,9%. Eine hochsignifikante Abhängigkeit zeigte hier der p-Wert <0,001.

Bei den Radiotherapierten war der Unterschied zwischen dem Anteil der Bestrahlten und Nicht-Bestrahlten bei Typ-1 (66,9 vs. 52,7%) und Typ-2 (22,5 vs. 22,7%) klein. Demgegenüber befanden sich unter den nicht-radiotherapierten Patienten dreimal so häufig Karzinom (6,0 vs. 17,3%). Der p-Wert lag bei 0,015.

Die Radiatio wurde in den niedrigeren Stadien I und II öfter angewendet. Bei den Bestrahlten waren 55,0% im Stadium I, im Vergleich zu 40,0% Nicht-Bestrahlter. Hingegen war der Prozentsatz der Stadium III-Patienten in der Gruppe der

Radiotherapierten, verglichen mit den Nicht-Radiotherapierten, geringer (25,2 vs. 30,0%). Die Abhängigkeit der Radiatio vom Stadium wies einen hochsignifikanten p-Wert auf.

Tabelle 13 Beschreibung der Verteilung von Diagnosealter, Histologie und Stadiengruppierung in Abhängigkeit von der Radiotherapie

		Radiatio						Chi- Quadrat p
		ja		nein/kA		Gesamt		
		Spalten-		Spalten-				
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	Spalten- %	
Alter bei Diagnose	< 60	28	18,5	18	16,4	46	17,6	<,001
	60 - 69	56	37,1	27	24,5	83	31,8	
	70 - 79	60	39,7	42	38,2	102	39,1	
	80 +	7	4,6	23	20,9	30	11,5	
Histologiegruppe	Typ-1	101	66,9	58	52,7	159	60,9	,015
	Karzinosa	9	6,0	19	17,3	28	10,7	
	Typ-2	34	22,5	25	22,7	59	22,6	
	Adeno-Ca onA	7	4,6	8	7,3	15	5,7	
FIGO-Stadium	I	83	55,0	44	40,0	127	48,7	<,001
	II	16	10,6	3	2,7	19	7,3	
	III	38	25,2	33	30,0	71	27,2	
	kA	14	9,3	30	27,3	44	16,9	
	Gesamt	151	100,0	110	100,0	261*	100,0	

* von den 284 Stadium I, II, III und kA Patienten wurden 23 Radiochemotherapierte hier ausgeschlossen

Mit nur 11 von 284 aus der Therapiehauptanalysegruppe war die Chemotherapie eine grundsätzlich wenig durchgeführte Therapieform (s. Tab 14).

Deutlich zu erkennen ist, dass die Chemotherapieanwendung mit steigendem Alter weniger wurde. So waren in der Gruppe der Chemotherapierten 45,5% unter 60-Jährige vs. 16,4% in der Gruppe ohne Chemotherapie, wohingegen keine Chemotherapie bei den über 80-Jährigen durchgeführt wurde (p = 0,021).

In der Gruppe der Chemotherapie fanden sich häufiger aggressivere Histologien wie Karzinosa (27,3 vs. 10,0%) und Typ-2 (27,3 vs. 22,4%), im Vergleich zu nicht-chemotherapierten Patienten. Umgekehrt dazu kamen bei den Chemotherapierten die Typ-1-Karzinome seltener vor (45,5 vs. 61,6%). Der p-Wert von 0,246 zeigte hierfür die Unabhängigkeit an.

Ein deutliches Ergebnis gab es bei der Stadienverteilung. In der Gruppe der Chemotherapierten waren mehr als doppelt so viele Frauen im Stadium III als in der Gruppe der Nicht-Chemotherapierten (63,6 vs. 25,6%), wohingegen nur etwa halb so viele im Stadium I (27,3 vs. 49,6%) waren. Die Durchführung einer Chemotherapie war somit in höherem Stadium häufiger anzutreffen ($p = 0,047$).

Tabelle 14 Beschreibung der Verteilung von Diagnosealter, Histologie und Stadiengruppierung in Abhängigkeit von der Chemotherapie

		Chemotherapie						Chi- Quadrat p
		ja		nein/kA		Gesamt		
		Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	
Alter bei Diagnose	< 60	5	45,5	41	16,4	46	17,6	
	60 - 69	5	45,5	78	31,2	83	31,8	
	70 - 79	1	9,1	101	40,4	102	39,1	
	80 +	0	0,0	30	12,0	30	11,5	
Histologiegruppe	Typ-1	5	45,5	154	61,6	159	60,9	
	Karzinom	3	27,3	25	10,0	28	10,7	
	Typ-2	3	27,3	56	22,4	59	22,6	
	Adeno-Ca onA	0	0,0	15	6,0	15	5,7	
FIGO-Stadium	I	3	27,3	124	49,6	127	48,7	
	II	0	0,0	19	7,6	19	7,3	
	III	7	63,6	64	25,6	71	27,2	
	kA	1	9,1	43	17,2	44	16,9	
	Gesamt	11	100,0	250	100,0	261*	100,0	

* von den 284 Stadium I, II, III und kA Patienten wurden 23 Radiochemotherapierte hier ausgeschlossen

Die 99 nur hysterektomierten Patienten zeigten in der Therapieverteilung, dass unter den nur operierten Patienten, und somit ohne adjuvante Therapie, 64 (64,6%) Personen der Gruppe über 70-Jährigen angehörten und 13 (13,1%) den unter 60-Jährigen. Umgekehrt befanden sich unter den Patienten mit adjuvanter Therapie – insbesondere Chemotherapie - deutlich mehr Jüngere ($p < 0,001$).

Bei den nur operierten Patienten fand man am häufigsten Typ-1-Tumore mit 53 (53,5%) Fällen.

Zudem waren in dieser Therapieform 41 (41,4%) Patienten im Stadium I und 26 (26,3%) im Stadium III. Unter den radiochemotherapierten oder nur chemotherapierten

Patienten war demgegenüber der Anteil mit Stadium III deutlich höher (47,8% und 63,6%).

Einen Überblick zu den eben beschriebenen Ergebnissen zeigt Tabelle 15. Die zusammengefassten p-Werte der zugehörigen Chi-Quadrat-Tests wiesen jeweils signifikante bis hochsignifikante Werte auf, wobei die zum Teil geringen Fallzahlen zu berücksichtigen sind.

Tabelle 15 Beschreibung der hysterektomierten Patienten im Stadium I, II, III und kA nach Alter, Histologie und Stadiengruppierung in den Therapiegruppen

	Therapie										Chi- Quadrat p
	Op+Rad+CTX		Op+Rad		Op+CTX		Op		Gesamt		
	Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	Spalten- Anzahl	%	
Alter bei Diagnose:											
< 60	5	21,7	28	18,5	5	45,5	13	13,1	51	18,0	
60 - 69	13	56,5	56	37,1	5	45,5	22	22,2	96	33,8	
70 - 79	5	21,7	60	39,7	1	9,1	41	41,4	107	37,7	
80 +	0	0,0	7	4,6	0	0,0	23	23,2	30	10,6	<,001
Histologiegruppe:											
Typ-2	8	34,8	34	22,5	3	27,3	22	22,2	67	23,6	
Karzinom	5	21,7	9	6,0	3	27,3	16	16,2	33	11,6	
Typ-1	9	39,1	101	66,9	5	45,5	53	53,5	168	59,2	
Adeno-Ca onA	1	4,3	7	4,6	0	0,0	8	8,1	16	5,6	,039
FIGO-Stadium:											
I	7	30,4	83	55,0	3	27,3	41	41,4	134	47,2	
II	5	21,7	16	10,6	0	0,0	3	3,0	24	8,5	
III	11	47,8	38	25,2	7	63,6	26	26,3	82	28,9	
kA	0	0,0	14	9,3	1	9,1	29	29,3	44	15,5	<,001
Gesamt	23	100,0	151	100,0	11	100,0	99	100,0	284	100,0	

Im Folgenden wurde der Bezug der Radiotherapieformen zu Alter bei Diagnose, Histologiegruppe und FIGO-Stadium untersucht.

Bei den drei Radiotherapieformen „kombinierte Tele- und Brachytherapie“, „Brachytherapie“ und „Teletherapie“ zeigte der Chi-Quadrat-Test mit dem p-Wert 0,569 die Unabhängigkeit der Therapieform vom Alter bei Diagnose (s. Tab 16).

In der Gruppe der Brachytherapierten waren die Prozentsätze der unterschiedlichen Altersgruppen, im Vergleich zu nicht-brachytherapiert, nahezu ident. Die Werte lagen bei 35,0 vs. 40,0% bei den 60–69-Jährigen und bei 40,0 vs. 38,5% bei den 70–79-Jährigen.

Die Anwendung der Tele- und Brachytherapie, im Vergleich zu keiner erhaltenen kombinierten Radiatio, war unter den Histologiegruppen ausgeglichen. Bei der kombinierten Therapie war Typ-1 mit 67,9 vs. 66,3% Nicht-Tele- und Brachytherapierten annähernd genauso häufig zu finden wie Typ-2 mit 22,6 vs. 22,4% und Karzinosarkome mit 7,5 vs. 5,1%.

Eine kombinierte Radiatio erhielten vor allem die fortgeschrittenen Stadien. Dabei waren unter den Tele- und Brachytherapierten 35,8 vs. 65,3% Nicht-Tele- und Brachytherapierten der Patienten im Stadium I und 47,2 vs. 13,3% im fortgeschrittenen Stadium III.

Eine sehr niedrige Prozentzahl an Karzinosarkomen war bei den Brachytherapierten, im Vergleich zu keiner Brachytherapie (1,3 vs. 11,4%), auffällig. Wohingegen die Brachytherapie in den anderen Gruppen nur geringfügig unterschiedlich häufig zur Anwendung kam. In der Gruppe der Brachytherapierten waren die Typ-1-Tumore mit 72,5 vs. 60,0% bei den Nicht-Brachytherapierten vertreten und bei den Typ-2-Tumoren waren es 20,0 vs. 25,7%.

Im Gegensatz zur kombinierten Tele- und Brachytherapie wurde die alleinige Brachytherapie häufiger in niedrigem Stadium angewendet. Unter den Brachytherapierten waren 77,5 vs. 30,0% Nicht-Brachytherapierten im Stadium I und demgegenüber 6,3 vs. 47,1% im Stadium III.

Die Teletherapie wurde häufiger bei den Typ-2-Tumoren und Karzinosarkomen eingesetzt. In dieser Therapieform kamen Karzinosarkome sogar sechsmal öfter vor als bei keiner Teletherapie (23,5 vs. 3,8%). Jedoch in der Gruppe Teletherapie befanden sich nur halb so viele Typ-1-Tumor-Patienten (35,3 vs. 70,6%).

Eine Bevorzugung der Teletherapie bei den höheren Stadien war eindeutig zu erkennen. Bei den Teletherapierten waren 11,8% Patienten im FIGO-Stadium I, im Vergleich zu 60,9% bei den Nicht-Teletherapierten, zu finden. Hingegen lagen die Werte bei 47,1 vs. 22,6% im Stadium III.

Es wurde des Weiteren der Chi-Quadrat-Test für die beschriebenen Variablen durchgeführt. Alter und Form der Radiatio zeigte hierbei die Unabhängigkeit an (p-Wert 0,569). Der p-Wert für den Zusammenhang der Histologiegruppen und den Radiotherapieformen war signifikant mit 0,032. Einen hochsignifikanten p-Wert ($p < 0,001$) lieferte die Verteilung der FIGO-Stadien in den Radiotherapieformen. Anzumerken ist jedoch, dass beim Chi-Quadrat-Test die teilweise geringen Fallzahlen zu berücksichtigen sind.

Tabelle 16 fasst die eben berichteten Ergebnisse kurz zusammen.

Tabelle 16 Beschreibung der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA nach Alter, Histologie und FIGO-Stadium in Abhängigkeit von den Radiotherapieformen

	Radiatio								
	Tele- und		Brachytherapie		Teletherapie		Gesamt		Chi- Quadrat p
	Brachytherapie		Brachytherapie		Teletherapie		Gesamt		
	Spalten		Spalten		Spalten		Spalten		
Anz.	-%	Anz.	-%	Anz.	-%	Anz.	-%		
Alter bei Diagnose									
< 60	9	17,0	15	18,8	4	23,5	28	18,5	
60 - 69	25	47,2	28	35,0	3	17,6	56	37,1	
70 - 79	18	34,0	32	40,0	9	52,9	60	39,7	
80 +	1	1,9	5	6,3	1	5,9	7	4,6	,569
Histologiegruppe									
Typ-2	12	22,6	16	20,0	6	35,3	34	22,5	
Karzinosa	4	7,5	1	1,3	4	23,5	9	6,0	
Typ-1	36	67,9	58	72,5	6	35,3	101	66,9	
Adeno-Ca onA	1	1,9	5	6,3	1	5,9	7	4,6	,032
FIGO-Stadium									
I	19	35,8	62	77,5	2	11,8	83	55,0	
II	6	11,3	8	10,0	1	5,9	16	10,6	
III	25	47,2	5	6,3	8	47,1	38	25,2	
kA	3	5,7	5	6,3	6	35,3	14	9,3	<,001
Gesamt	53	100,0	80	100,0	17	100,0	151	100,0	

4.1.7 Beschreibung der Therapie im Stadium IV

Patienten im Stadium IV des Endometrium-Karzinoms wurden vorwiegend palliativ therapiert. Das zeigte sich auch deutlich in der Anwendung der Therapieform, wobei sich die Verteilung hier eindeutig von den Patienten Stadium I, II, III und kA unterschied.

Am häufigsten, in 17 (36,2%) Fällen, wurde eine Chemotherapie durchgeführt, gefolgt von Radiatio mit 14 (29,8%) und nur Hysterektomie mit 11 (23,4%). Radiochemotherapie wurde bei 5 (10,6%) Patienten angewendet (s. Tab. 17).

Tabelle 17 Verteilung der Therapie bei den Patienten Stadium IV

		Anzahl	Prozent
Therapie	Op+Rad+CTX	5	10,6%
	Op+Rad	14	29,8%
	Op+CTX	17	36,2%
	Op	11	23,4%
	Gesamt	47	100,0%

Die 17 chemotherapierten Patienten wurden zum Großteil, in 12 (70,6%) der Fälle, mit den Substanzen Carbo- bzw. Cisplatin mit Taxol behandelt. Carbo- bzw. Cisplatin erhielten 4 (23,5%) der Frauen und Taxol eine (5,9%) Frau.

Im Stadium IV zeigte sich eine hohe Einnahmerate von Hormonpräparaten, im Vergleich zu niedrigeren Stadien. 7 (14,9%) Patienten wurden mit Hormonen therapiert. Die verwendeten Präparate dafür waren: Arimidex, Letrozol, Megestat oder Tamoxifen.

Der nächste Abschnitt betrachtet die Verteilung der Therapieformen in Bezug auf Alter und Histologie der Stadium IV-Patienten genauer.

Der Einsatz der Radiochemotherapie lies keine klare Bevorzugung in jüngerem oder älterem Patientenkollektiv erkennen und der p-Wert wies hierfür keine Signifikanz auf ($p = 0,781$). In der Radiochemotherapiegruppe waren doppelt so häufig unter 60-Jährige (40,0 vs. 21,4%) zu finden wie bei keiner Radiochemotherapie. Hingegen lag

bei den Radiochemotherapierten der Prozentsatz der 60–69-Jährigen bei 20,0 vs. 31,0% nicht-radiochemotherapiert und bei den 70–79-Jährigen in etwa gleichen Anteilen (40,0 vs. 42,9%). Die Radiochemotherapie wurde nicht bei über 80-Jährigen durchgeführt.

Eine Radiochemotherapie wurde bevorzugt bei den Typ-2-Karzinomen und Karzinosarkomen durchgeführt. Unter den Radiochemotherapierten lag der Anteil der Typ-2-Karzinome bei 60 vs. 28,6% bei nicht-radiochemotherapiert und 20,0 vs. 21,4% bei den Karzinosarkomen. Demgegenüber standen unter den Radiochemotherapie-Patienten 20,0 vs. 45,2% mit Typ-1-Tumoren. Der Chi-Quadrat-Test lieferte einen p-Wert von 0,514.

Die Radiatiogruppe zeigte eine bevorzugte Anwendung einer Bestrahlung bei den jüngeren Patienten, mit einem nicht signifikanten p-Wert von 0,530. In der Radiotherapiegruppe waren 42,9% der Patienten im Alter von 60 – 69, im Vergleich zu 25,0% in der Gruppe ohne Radiatio. Im Gegensatz dazu waren es 35,7 vs. 46,4% bei den 70–79-Jährigen.

Ganz im Unterschied zur Radiochemotherapie fanden sich bei der alleinigen Radiatio vor allem Typ-1-Tumore. Hierfür ergaben die Werte 78,6% vs. 28,6% ohne Bestrahlung. Der Einsatz der Radiotherapie kam seltener bei aggressiven Histologien vor. Unter den Radiotherapierten waren weniger als die Hälfte Typ-2-Tumore (14,3% vs. 35,7%). Keine Bestrahlung fand bei den Karzinosarkomen statt. Der Chi-Quadrat-Test lieferte hierfür ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,010$).

Bezüglich der Verteilung der Chemotherapie gab es keine klare Präferenz bei jüngeren oder älteren Patienten. Bei den Chemotherapierten war die Prozentzahl der unter 60-Jährigen und über 80-Jährigen, im Vergleich zu Nicht-Chemotherapierten, nahezu identisch (23,5 vs. 20,0% und 5,9 vs. 4,0%). 17,6% waren in der Gruppe Chemotherapie im Alter von 60 - 69 vs. 40,0% bei den Nicht-Chemotherapierten. 52,9 vs. 36,0% war die Prozentverteilung bei den 70–79-Jährigen. Der p-Wert lieferte ein Ergebnis von 0,485.

In der Gruppe der Chemotherapierten waren Karzinosarkome gehäuft mit 41,2 vs. 8,0% bei den Nicht-Chemotherapierten zu finden.

Hingegen waren unter den Chemotherapierten 35,3% Typ-1-Karzinome vs. 52,0% bei den Patienten ohne Chemotherapie, sowie 23,5 vs. 32,0% bei Typ-2. Mit 0,059 war der p-Wert knapp nicht signifikant.

In Tabelle 18 sind die beschriebenen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 18 Beschreibung der hysterektomierten Patienten Stadium IV in den Therapiegruppen

	Therapie										Chi- Quadrat p
	Op+Rad+CTX		Op+Rad		Op+CTX		Op		Gesamt		
	Spalten-		Spalten-		Spalten-		Spalten-		Spalten-		
	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	
Alter bei Diagnose											
< 60	2	40,0	3	21,4	4	23,5	2	18,2	11	23,4	
60 - 69	1	20,0	6	42,9	3	17,6	4	36,4	14	29,8	
70 - 79	2	40,0	5	35,7	9	52,9	4	36,4	20	42,6	
80 +	0	0,0	0	0,0	1	5,9	1	9,1	2	4,3	,842
Histologiegruppe											
Typ-2	3	20,0	2	78,6	4	35,3	6	18,2	15	42,6	
Karzinom	1	20,0	0	0,0	7	41,2	2	18,2	10	21,3	
Typ-1	1	60,0	11	14,3	6	23,5	2	54,5	20	31,9	
Adeno-Ca onA	0	0,0	1	7,1	0	0,0	1	9,1	2	4,3	,022
Gesamt	5	100,0	14	100,0	17	100,0	11	100,0	47	100,0	

4.2 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Prognosefaktoren und Therapie

4.2.1 Gesamtüberleben im gesamten Analysekollektiv

Die mediane Überlebenszeit der 331 hysterektomierten Patienten mit FIGO I-IV lag bei 5,0 Jahren und die mediane Beobachtungszeit bei 6,9 Jahren. Dabei traten im gesamten Beobachtungszeitraum 168 Todesereignisse auf. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 61,9%, die 5-Jahres-Überlebensrate 49,6% und die geschätzte 10-Jahres-Überlebensrate 41,2% (s. Abb. 7).

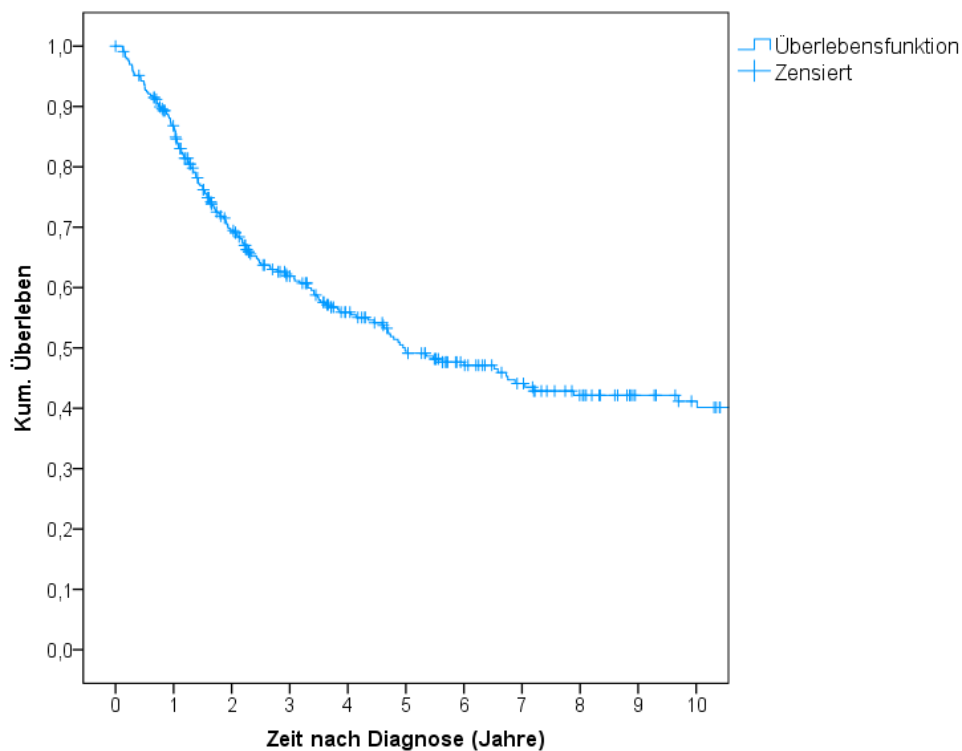


Abbildung 7 Kumuliertes Gesamtüberleben der hysterektomierten Patienten FIGO I-IV

4.2.2 Überleben nach Alter

In der Auswertung zur Anzahl der Todesereignisse und der Überlebenszeit war eindeutig zu sehen, dass mit steigendem Alter die Todesereignisse zunahmen (s. Tab. 19) und sich die Überlebenszeit verkürzte. Bei den 60–69-Jährigen lag die mediane Überlebenszeit bei 6,8 Jahren, bei den 70–79-Jährigen bei 3,6 und bei den über 80-Jährigen nur mehr bei 1,6 Jahren.

Tabelle 19 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit in den Altersklassen

Alter bei Diagnose	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
< 60	62	21	-
60 - 69	110	49	6,8
70 - 79	127	75	3,6
80 +	32	23	1,6
Gesamt	331	168	

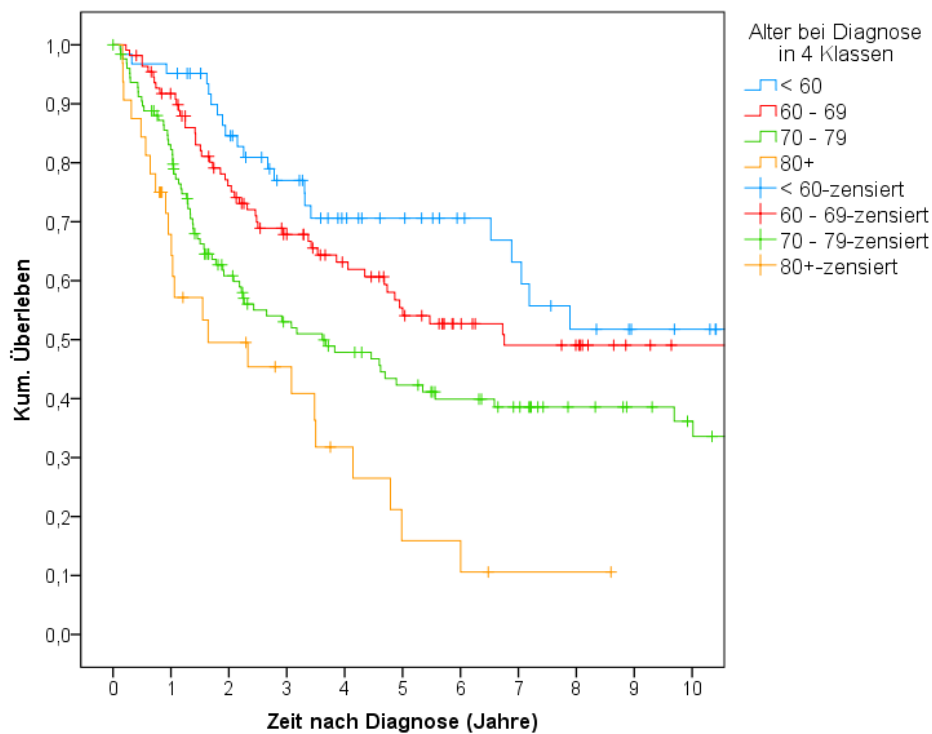


Abbildung 8 Kumuliertes Überleben der Altersklassen

Die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der vier Altersklassen zeigten ebenfalls eine sinkende Überlebenswahrscheinlichkeit mit höherem Alter. Für 3 Jahre lieferten die Überlebensraten folgende Werte: die unter 60-Jährigen wiesen 77% auf, die 60–69-Jährigen 67,8%, die 70-79-Jährigen 53,0% und die über 80-Jährigen nur mehr 45,4%. Die 3-, 5- und 10-Jahres-Raten sind in Tabelle 20 aufgeführt (Abb. 8).

Tabelle 20 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den Altersklassen

Alter	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
< 60	77,0	70,6	51,7
60 - 69	67,8	55,4	49,1
70 - 79	53,0	42,3	36,2
80 +	45,4	15,9	-

Tab. 21 zeigt die Ergebnisse des Log-Rank-Tests: Im Vergleich zu den unter 60-Jährigen wiesen die 70–79-Jährigen ($p = 0,001$) und die über 80-Jährigen ($p < 0,001$) einen signifikanten bis hochsignifikanten Nachteil im Überleben auf (s. Tab 21 und Abb. 8). Die 60–69-Jährigen wiesen hingegen einen nicht signifikanten Unterschied ($p = 0,199$), verglichen mit den unter 60-Jährigen, auf.

Tabelle 21 Log-Rank-Test zum Überleben in den Altersklassen

	< 60	60 - 69	70 - 79	80 +
Alter	p	p	p	p
< 60		,199	,001	,000
60 - 69	,199		,006	,000
70 - 79	,001	,006		,013
80 +	,000	,000	,013	

4.2.3 Überleben nach Histologie

Bei der Verteilung der Patienten in der Histologiegruppe ist zu bedenken, dass mit 188 Patienten die Gruppe Typ-1-Tumore mehr als die Hälfte der Gesamtpatientenanzahl darstellte (s. Tab 22). Die mediane Überlebenszeit betrug für diese Gruppe 9,7 Jahre. Typ-2-Tumore und Karzinosarkome wiesen mit 4,5 bzw. 1,6 Jahren eine deutlich kürzere mittlere Überlebenszeit auf. Mit 11,5 Jahren besaßen die Adenokarzinome ohne nähere Angabe das längste mittlere Überleben.

Tabelle 22 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach Histologiegruppen

Histologiegruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Typ-2	82	44	4,5
Karzinosarkom	43	29	1,6
Typ-1	188	84	9,7
Adeno-Ca onA	18	11	11,5
Gesamt	331	168	

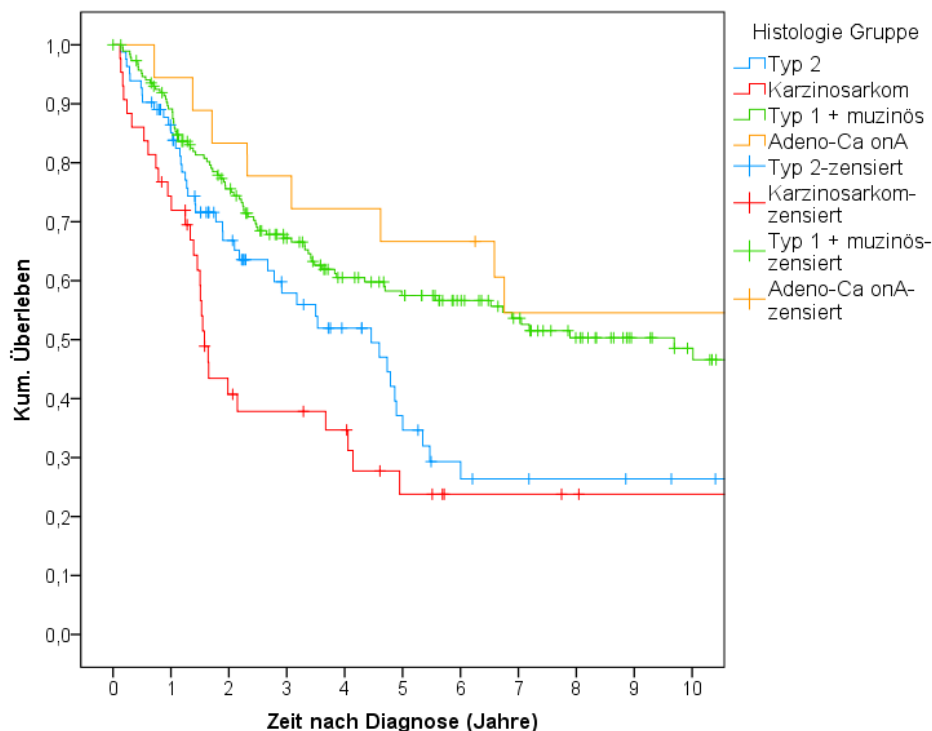


Abbildung 9 Kumuliertes Überleben der Histologiegruppen

Die Überlebensraten zeigten für die Adenokarzinome o.n.A. die besten Ergebnisse mit einer 3 Jahres-Rate von 77,8%. Es folgten die Typ-1-Karzinome mit 67,6% (3 Jahre). Typ-2-Tumore wiesen eine 3-Jahres-Rate von 57,9% auf und die Karzinosarkome schnitten mit 37,8% am ungünstigsten ab. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind zusammengefasst in Tabelle 23 zu sehen.

Tabelle 23 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den Histologiegruppen

Histologiegruppe	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ-2	57,9	37,1	26,4
Karzinosarkom	37,8	23,8	23,8
Typ-1	67,2	57,5	48,5
Adeno-Ca onA	77,8	66,7	54,5

Der Log-Rank-Test lieferte einen signifikanten Überlebensvorteil der Typ-1-Tumore gegenüber Typ-2 ($p = 0,006$) und einen hochsignifikanten Wert gegenüber den Karzinosarkomen ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen Typ-1 gegenüber den Adenokarzinomen o.n.A. ($p = 0,832$), ebenso wie bei den Karzinosarkomen gegenüber Typ-2 ($p = 0,95$) (s. Tab. 24 und Abb. 9).

Tabelle 24 Log-Rank-Test zum Überleben in den Histologiegruppen

	Typ-2	Karzin Sarkom	Typ-1	Adeno-Ca onA
Histologiegruppe	p	p	p	p
Typ-2		,095	,006	,025
Karzin Sarkom	,095		,000	,009
Typ-1	,006	,000		,832
Adeno-Ca onA	,025	,009	,832	

4.2.4 Überleben nach FIGO-Stadium

Für das mediane Überleben der FIGO-Stadien wurden folgende Werte geschätzt: Stadium I wies mit 14,4 Jahren das günstigste Ergebnis auf. Stadium II lag bei 11,9 Jahren und für Stadium III und IV zeigte sich eine deutliche Abnahme des medianen Überlebens (2,9 Jahre und 1,7 Jahre). Patienten ohne Stadienangabe lagen bei 3,4 Jahren.

Eine Übersicht zu Anzahl der Todesereignisse und medianer Überlebenszeit ist in Tabelle 25 zu sehen.

Tabelle 25 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
I	134	45	14,4
II	24	9	11,9
III	82	47	2,9
IV	47	35	1,7
kA	44	32	3,4
Gesamt	331	168	

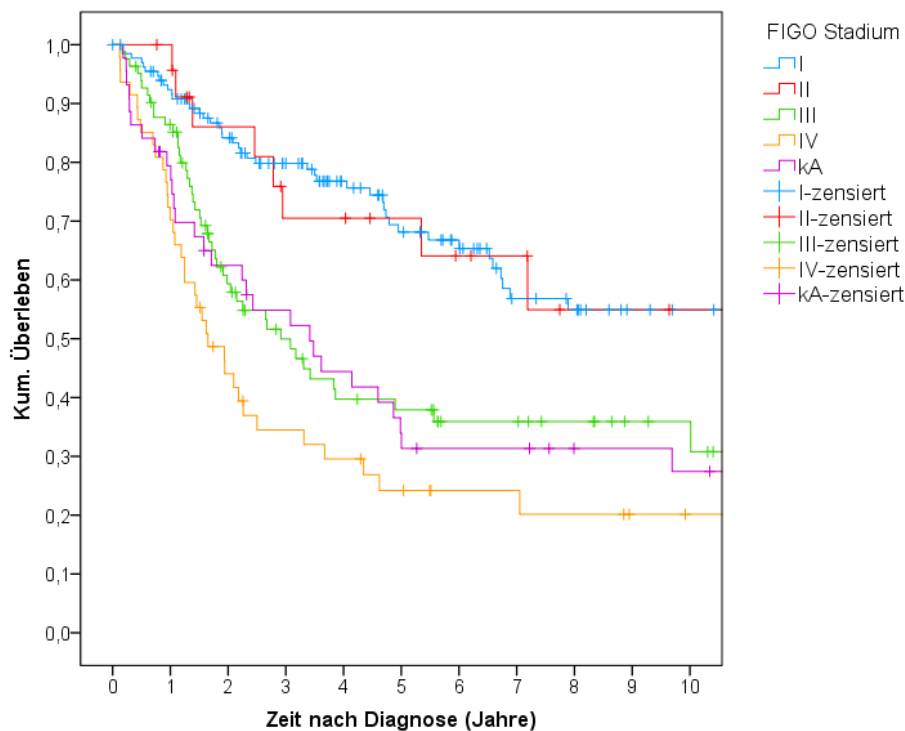


Abbildung 10 Kumuliertes Überleben der FIGO-Stadien

Hinsichtlich der Überlebensraten ergaben sich mit steigendem FIGO-Stadium zunehmend schlechtere Überlebensraten. Für Stadium I betrug die 3-Jahres-Rate 79,8% und für Stadium II 70,5%. Zwischen Stadium II und III fiel die Rate deutlich ab auf 50,0% im Stadium III. Stadium IV wies eine 3-Jahres-Rate von 34,5% auf und Patienten ohne Angabe 54,9%. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten zeigten ebenso einen abfallenden Trend der Raten mit steigendem Stadium (s. Tab 26).

Tabelle 26 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
I	79,8	68,1	54,9
II	70,5	70,5	54,9
III	50,0	37,9	35,9
IV	34,5	24,2	20,2
kA	54,9	34,0	27,4

Im Log-Rank-Test und der Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich, dass Stadium I, im Vergleich zu Stadium III, IV und kA, ein hochsignifikant besseres Überleben aufwies ($p < 0,001$). Jedoch, verglichen mit Stadium II, bestand kein signifikanter Unterschied

($p = 0,799$). Ebenso kein signifikantes Ergebnis lieferte der Test für Stadium III, verglichen mit Stadium IV ($p = 0,065$), wobei in der Kaplan-Meier-Kurve der Trend für geringere Sterberaten im Stadium III zu erkennen war (s. Tab 27 und Abb. 10).

Tabelle 27 Log-Rank-Test zum Überleben in den FIGO-Stadien

	I	II	III	IV	kA
FIGO-Stadium	p	p	p	p	
I		,799	,000	,000	,000
II	,799		,041	,002	,030
III	,000	,041		,065	,778
IV	,000	,002	,065		,270
kA	,000	,030	,778	,270	

Überleben nach differenziertem FIGO-Stadium:

Zur Analyse der genauen FIGO-Stadien (IA, IB, II, IIIA, B, C, IVA und B) wurde zur Übersicht eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (s. Abb. 11). Der Verlauf der Überlebenskurven entsprach im Wesentlichen dem der gruppierten FIGO-Stadien (I, II, III, IV). Zu beachten sind jedoch die geringen Fallzahlen der Stadien IIIB und IVA.

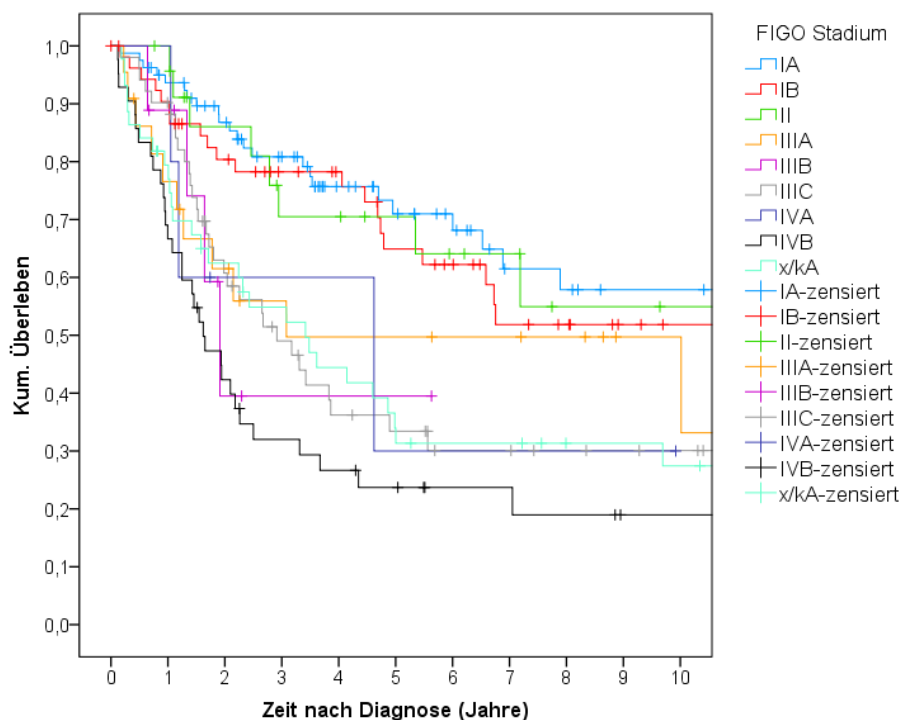


Abbildung 11 Kumuliertes Überleben der genauen FIGO-Stadien

4.2.5 Multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Alter, Histologietypen und FIGO-Stadium

In der multivariablen Analyse mit Alter, Histologie und FIGO-Stadium wird deutlich, dass Karzinosarkome und Typ-2-Tumore ein signifikant ($p = 0,004$ und $p = 0,023$) schlechteres Überleben haben als Typ-1-Tumore, welche als Referenzgruppe bestimmt wurden (s. Tab. 28). Die geschätzte Hazard Ratio (HR) lag bei den Karzinosarkomen bei 1,93 (95%-KI: 1,24-3,02) und bei den Typ-2-Tumoren bei 1,55 (95%-KI: 1,06-2,27). Nicht signifikant ($p = 0,626$) war der Überlebensvorteil der Adenokarzinome o.n.A. gegenüber den Typ-1-Karzinomen (HR: 0,851; 95%-KI: 0,45-1,63).

Beim Diagnosealter zeigte sich ein zweifach erhöhtes Sterberisiko bei den Patienten im Alter 70 - 79 (HR: 2,07; 95%-KI: 1,26 - 3,34; $p = 0,004$) und ein vierfach erhöhtes bei den über 80-Jährigen (HR: 4,16; 95%-KI: 2,22 - 7,80; $p < 0,001$) gegenüber den unter 60 Jährigen. Die 60–69-Jährigen hingegen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (HR: 1,38; 95%-KI: 0,82-2,32; $p = 0,232$).

Hochsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) für eine schlechtere Prognose lieferte die Cox-Regression für die FIGO-Stadien III und IV, im Vergleich zu Stadium I. Die HR für Stadium III lag bei 2,39 (95%-KI: 1,57-3,65) und für Stadium IV bei 3,37 (95%-KI: 2,12-5,35). Mit signifikant doppelt so hohem Sterberisiko schnitten die Patienten mit keiner Stadienangabe ab (HR: 2,04; 95%-KI: 1,28-3,26; $p = 0,003$). Keine Signifikanz erreichte hingegen Stadium II gegenüber der Referenzgruppe (HR: 1,23; 95%-KI: 0,59-2,543; $p = 0,578$).

Die oben beschriebenen biologischen Prognosefaktoren Alter, Histologie und FIGO-Stadium wurden in die weiteren Cox-Regressionen aufgenommen, da sie einen signifikanten bis hochsignifikanten Einfluss auf das Überleben hatten.

Tabelle 28 Multivariable Cox-Regressionsanalyse zu Histologie, Alter und FIGO-Stadium

		95,0%-Konfidenzintervall		
	p	HR	Untere	Obere
Alter bei Diagnose				
< 60	,000	1,000		
60 - 69	,232	1,376	,815	2,323
70 - 79	,004	2,067	1,261	3,389
80 +	,000	4,160	2,219	7,800
Histologiegruppe				
Typ-1	,008	1,000		
Karzinom	,004	1,932	1,236	3,019
Typ-2	,023	1,553	1,063	2,269
Adeno-Ca onA	,626	,851	,445	1,629
FIGO-Stadium				
I	,000	1,000		
II	,578	1,229	,594	2,543
III	,000	2,390	1,567	3,647
IV	,000	3,369	2,123	5,346
kA	,003	2,043	1,281	3,259

4.2.6 Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit multivariabler Cox-Regression)

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse zur medianen Überlebenszeit nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten zeigten, dass die Gruppe mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten ein um 10 Jahre längeres medianes Überleben aufwies als die Gruppe mit weniger als 25 untersuchten Knoten (13,6 vs. 3,4 Jahre). Die Patienten mit untersuchten Lymphknoten ohne Angabe zur Anzahl lebten im Median 10,0 Jahre, im Vergleich zu 3,5 Jahre bei keinen untersuchten Lymphknoten oder keiner Angabe. Die Verteilung der Todesereignisse in den 4 Gruppen ist in Tabelle 29 zu finden.

Tabelle 29 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
1 - 24	78	46	3,4
25+	132	43	13,6
LK untersucht: ja ohne Anzahl	20	10	10,0
LK untersucht: nein/kA	101	69	3,5
Gesamt	331	168	

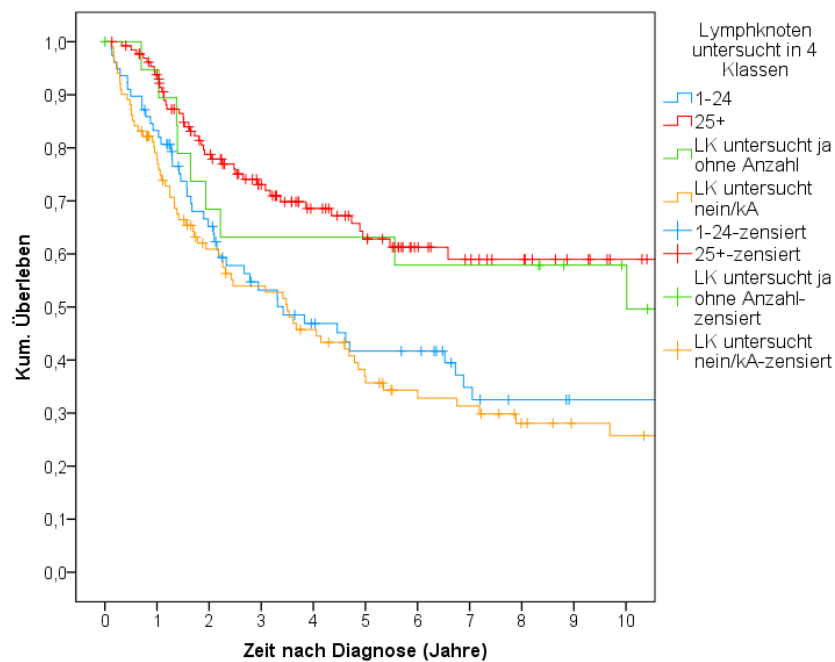


Abbildung 12 Kumuliertes Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Bei den Überlebensraten zeigte sich ebenfalls die bessere Überlebensprognose der Patienten mit über 25 untersuchten Lymphknoten im Gegensatz zu den 1 - 24 untersuchten Lymphknoten. Die 3-Jahres-Überlebensraten lagen hier bei 73,1% vs. 53,2%. Frauen mit untersuchten Lymphknoten ohne Angabe der Anzahl wiesen eine 3-Jahres-Überlebensrate von 63,2% auf und Patienten mit keinem untersuchten Lymphknoten oder keiner Angabe 54,3%. 5- und 10-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 30 ersichtlich.

Tabelle 30 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
1 - 24	53,2	41,7	32,5
25+	73,1	62,8	59,0
LK untersucht ja ohne Anzahl	63,2	63,2	57,9
LK untersucht nein/kA	54,0	37,0	25,7

Im Log-Rank-Test schnitt die Gruppe der 1 - 24 untersuchten Lymphknoten bezüglich des Überlebens signifikant schlechter ab als über 25 untersuchte Lymphknoten ($p = 0,001$) (s. Tab. 31 und Abb. 12). Keinen signifikanten Unterschied gab es jedoch zwischen den 1 - 24 untersuchten und den untersuchten Lymphknoten ohne Anzahl ($p = 0,204$) bzw. keinen untersuchten Lymphknoten oder keine Angabe ($p = 0,364$). Ein hochsignifikantes Ergebnis erreichten jedoch die über 25 untersuchten Lymphknoten, verglichen mit keinen untersuchten Lymphknoten oder keiner Angabe ($p < 0,001$).

Tabelle 31 Log-Rank-Test zum Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	1 - 24	25+	LK untersucht ja ohne Anzahl	LK untersucht nein/kA
	p	p	p	p
1 - 24		,001	,204	,364
25+	,001		,645	,000
LK untersucht ja ohne Anzahl	,204	,645		,044
LK untersucht nein/kA	,364	,000	,044	

Die Ergebnisse der multivariablen Analyse mittels Cox-Regression, adjustiert für Alter, Histologiegruppe, FIGO-Stadium und Therapieart, lieferten grundsätzlich die gleichen Erkenntnisse wie der oben beschriebene Log-Rank-Test. Über 25 untersuchte Lymphknoten wiesen ein signifikant besseres Überleben auf als Patienten mit 1 - 24 untersuchten Lymphknoten (HR: 0,65; 95%-KI: 0,42-1,00; $p = 0,049$). Keine signifikanten Werte erreichten die Gruppen „untersuchte Lymphknoten ohne Anzahl“ (HR: 0,48; 95%-KI: 0,23-1,00; $p = 0,051$) und „keine untersuchten Lymphknoten oder keine Angabe“ (HR: 1,21; 95%-KI: 0,77-1,91; $p = 0,401$) zur Referenzgruppe 1 - 24 untersuchte Lymphknoten (s. Tab. 32).

Tabelle 32 Multivariable Analyse zum Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
1 - 24	,017	1,000		
25+	,049	,646	,418	,998
LK untersucht ja ohne Anzahl	,051	,484	,233	1,003
LK untersucht nein/kA	,401	1,214	,772	1,910

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe, FIGO-Stadium und Therapieart (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.2.7 Überleben nach Omentektomie (geschichtet nach Histologiegruppen)

Das Überleben nach Omentektomie wurde im Folgenden geschichtet nach Histologiegruppen analysiert, da generell bei Typ-2-Tumoren nach den Leitlinien eine Omentektomie vorgegeben ist (4, 17). Patientenzahlen und Anzahl der Todesereignisse sind in Tabelle 33 zu sehen. Aufgrund geringer Fallzahlen wurden die Adenokarzinome o.n.A. aus den weiteren Auswertungen ausgeschlossen.

Bei Betrachtung des medianen Überlebens war sowohl bei den Typ-2-Tumoren als auch bei den Karzinosarkomen der Median „mit“ und „ohne Omentektomie“ nahezu identisch. 4,7 vs. 4,5 Jahre waren es bei Typ-2 „mit“, im Vergleich zu „ohne Omentektomie“, und 1,5 vs. 1,6 Jahre bei den Karzinosarkomen. Für die Typ-1-Karzinome konnte kein Median berechnet werden.

Tabelle 33 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse nach Omentektomie

Histologiegruppe	OP Peritoneum (Omentektomie)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Typ-2	ja	27	11
	nein	55	33
	Gesamt	82	44
Karzinosarkom	ja	17	11
	nein	26	18
	Gesamt	43	29
Typ-1	ja	40	15
	nein	148	69
	Gesamt	188	84
Adeno-Ca onA	ja	2	2
	nein	16	9
	Gesamt	18	11
Gesamt	Gesamt	331	168

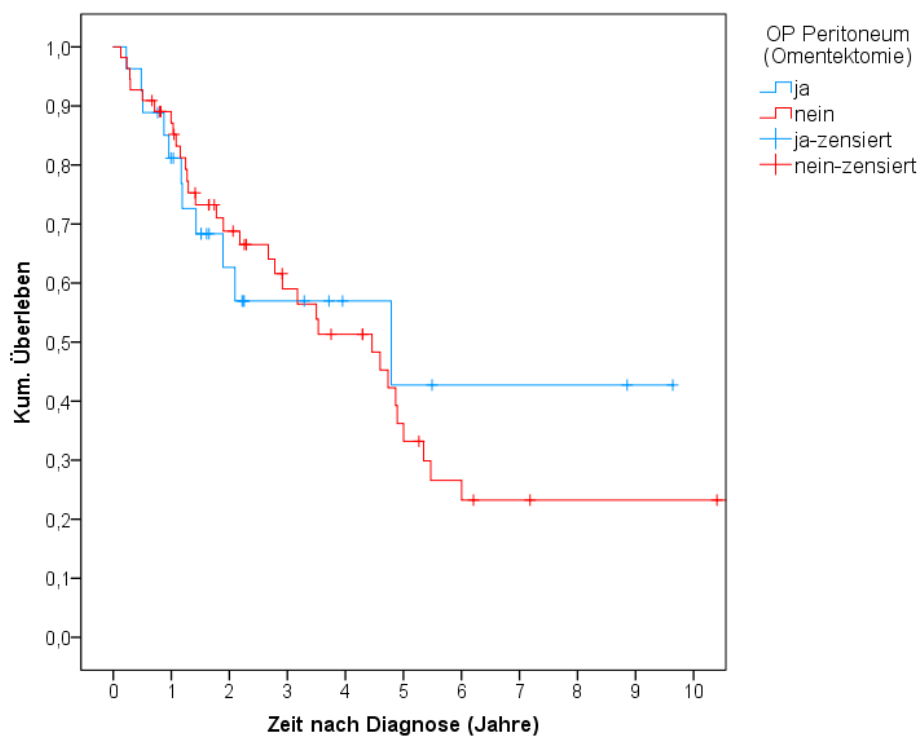


Abbildung 13 Kumuliertes Überleben nach Omentektomie bei den Typ-2-Tumoren

Die Überlebensraten waren in der Gruppe „mit“, im Vergleich zu „ohne Omentektomie“ in den Histologiegruppen ebenfalls sehr nahe beieinander. Für Typ-1 lagen die 3-Jahres-Überlebensraten bei 70,1 vs. 66,5% für Karzinosarkome bei 35,4 vs. 39,6% und für Typ-2-Karzinome bei 57,0 vs. 59,0% (s. Tab. 34).

Tabelle 34 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Omentektomie

		Überlebensraten in %		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ-1	ja	70,1	54,9	54,9
	nein	66,5	58,0	47,7
Karzin Sarkom	ja	35,4	26,6	-
	nein	39,6	24,7	-
Typ-2	ja	57,0	42,7	-
	nein	59,0	36,2	-

Im Log-Rank-Test und den Kaplan-Meier-Kurven zeigten sich für alle untersuchten Histologiegruppen keine signifikanten Unterschiede im Überleben „mit“ oder „ohne Omentektomie“ (s. Abb.13). Die p-Werte sind in Tabelle 35 ersichtlich.

Tabelle 35 Log-Rank-Test zum Überleben nach Omentektomie

		OP Peritoneum	ja
Histologiegruppe	(Omentektomie)		p
Typ-2	ja		
	nein		,806
Karzin Sarkom	ja		
	nein		,724
Typ-1	ja		
	nein		,622

4.2.8 Überleben nach Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA (mit Cox-Regression)

Die Analyse der 284 Patienten der Therapiehauptanalysegruppe ergab eine mediane Überlebenszeit der Radiotherapiearten von 9,7 Jahren und der nur hysterektomierten Patienten von 3,4 Jahren (s. Abb. 14).

Tabelle 36 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse nach Therapiearten

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Op+Rad+CTX	23	3	-
Op+Rad	151	65	9,7
Op+CTX	11	4	-
Op	99	61	3,4
Gesamt	284	133	

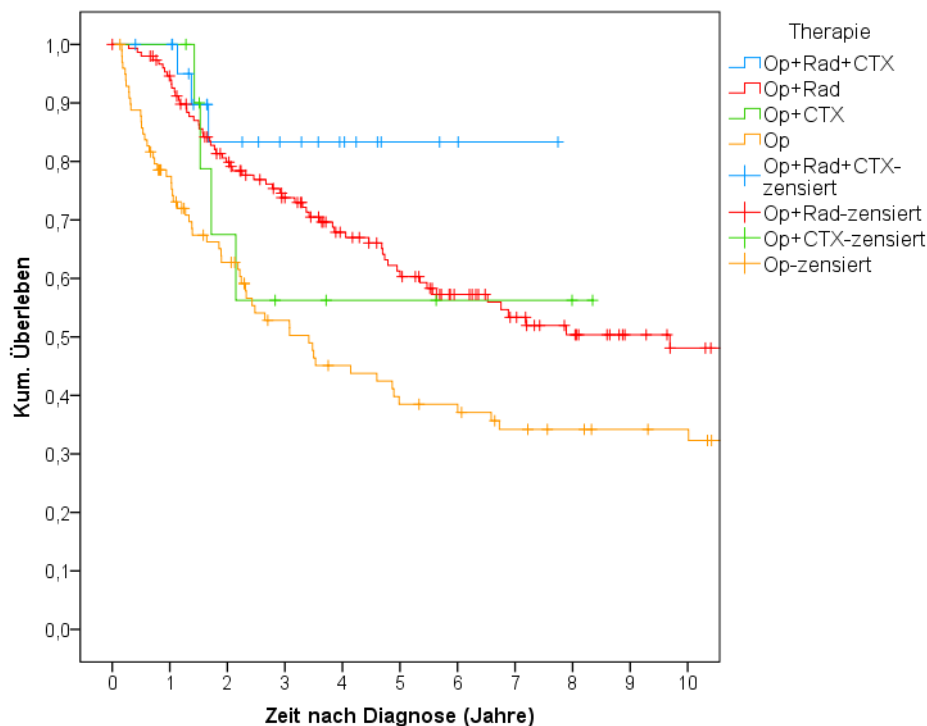


Abbildung 14 Kumuliertes Überleben der Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA

Die beste 3-Jahres-Überlebensrate wies die kombinierte Radiochemotherapie mit 83,3% auf, gefolgt von der alleinigen Radiotherapie mit 73,8% (s. Tab. 37). Ähnliche, niedrige 3-Jahres-Raten zeigten die Chemotherapie (56,3%) und die alleinige Hysterektomie (52,3%). Bei den 5-Jahres-Raten liefen ebenfalls wieder die Radiochemotherapie (83,3%) und die Radiatio (61,3%) am prognostisch günstigsten. Jedoch war der Unterschied zwischen Radiatio und Chemotherapie (56,3%) nur gering. Nur ausschließlich operierte Patienten ohne adjuvante Therapie hatten die schlechtesten Aussichten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38,5%. 10-Jahres-Raten konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen und Beobachtungszeit nur für die Radiotherapie (48,1%) und Operation (34,2%) geschätzt werden.

Tabelle 37 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Therapiearten

Therapie	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Op+Rad+CTX	83,3	83,3	-
Op+Rad	73,8	61,3	48,1
Op+CTX	56,3	56,3	-
Op	52,8	38,5	34,2

Die Radiochemotherapie und die Radiatio zeigten, im Vergleich zur alleinigen Operation, im Log-Rank-Test ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,005$ und $p = 0,001$). Jedoch kein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Chemotherapie, verglichen mit der alleinigen Hysterektomie ($p = 0,284$). (s. Tab 38 und Abb. 14)

Tabelle 38 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten

Therapie	Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
	p	p	p	p
Op+Rad+CTX		,191	,212	,005
Op+Rad	,191		,821	,001
Op+CTX	,212	,821		,284
Op	,005	,001	,284	

Univariable und multivariable Analyse:

In der univariablen Analyse war zu erkennen, dass, verglichen mit der alleinigen Operation, sowohl die Radiochemotherapie als auch die Radiatio ein signifikant niedrigeres Sterberisiko vorzuweisen hatten. Die HR betrug für die Radiochemotherapie 0,24 (95%-KI: 0,07-0,76; $p = 0,015$) und für die Radiotherapie 0,56 (95%-KI: 0,39-0,80; $p = 0,001$).

Der signifikante Überlebensvorteil der Radiochemotherapie blieb in der multivariablen Analyse nach Adjustierung für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium bestehen (HR: 0,24; 95%-KI: 0,07-0,81; $p = 0,021$), jedoch erreichte hier die Radiotherapie kein signifikantes Ergebnis (HR: 0,73; 95%-KI: 0,50-1,07; $p = 0,110$).

Die Chemotherapie erreichte weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse signifikante Werte, wobei hier wieder die geringe Fallzahl zu beachten ist (s. Tab 39).

Tabelle 39 Univariable und multivariable Analyse zum Überleben in den Therapiegruppen

	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Univariable Analyse				
Op	,002	1,000		
Op+Rad+CTX	,015	,236	,074	,755
Op+Rad	,001	,560	,394	,795
Op+CTX	,315	,595	,216	1,640
Multivariable Analyse*				
Op	,082	1,000		
Op+Rad+CTX	,021	,242	,072	,810
Op+Rad	,110	,730	,496	1,074
Op+CTX	,481	,684	,238	1,967

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.2.9 Überleben nach Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium bei den hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA

Tabelle 40 stellt eine Übersicht zu Patientenzahl und Todesereignissen in den Therapiearten dar. Es ist hier zu beachten, dass durch die Schichtung nach FIGO-Stadium bei einigen Therapiearten die Fallzahlen gering sind.

Tabelle 40 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	Op+Rad+CTX	7	0
	Op+Rad	83	25
	Op+CTX	3	0
	Op	41	20
	Gesamt	134	45
II	Op+Rad+CTX	5	0
	Op+Rad	16	8
	Op	3	1
	Gesamt	24	9
III	Op+Rad+CTX	11	3
	Op+Rad	38	22
	Op+CTX	7	4
	Op	26	18
	Gesamt	82	47
kA	Op+Rad	14	10
	Op+CTX	1	0
	Op	29	22
	Gesamt	44	32
Gesamt	Gesamt	284	133

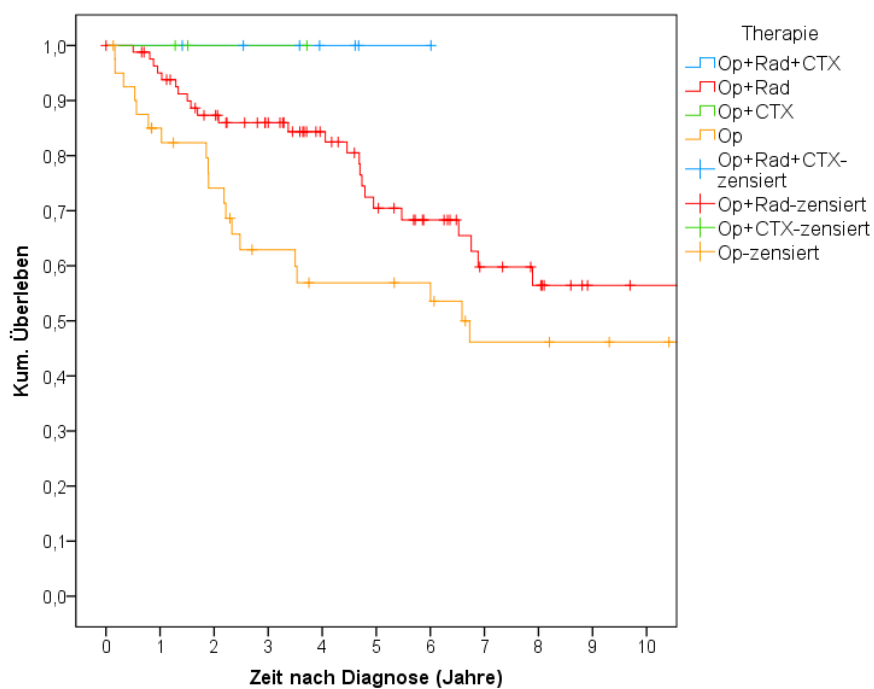


Abbildung 15 Kumuliertes Überleben der Therapiearten im Stadium I

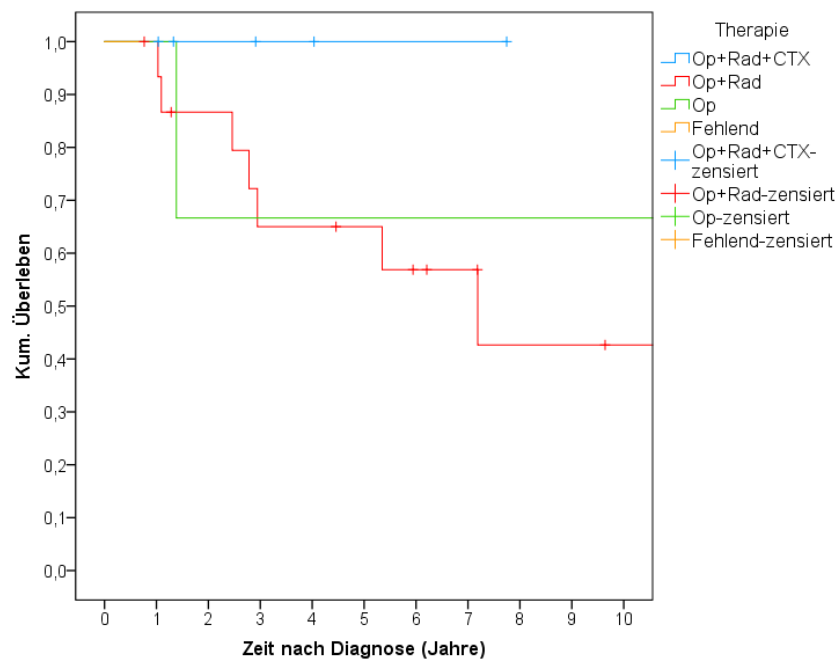


Abbildung 16 Kumuliertes Überleben der Therapiearten im Stadium II

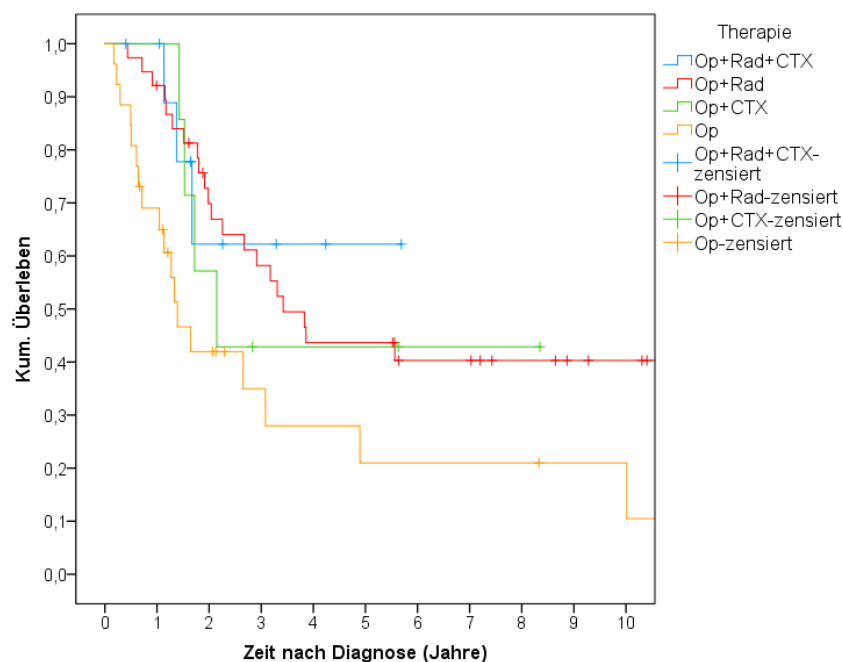


Abbildung 17 Kumuliertes Überleben der Therapiearten im Stadium III

Die 3-Jahres-Überlebensraten zeigten, dass in den Stadien I-III die Radiochemotherapie die günstigste Prognose aufwies (Stadium I und II: 100%, Stadium III: 62,2%). Es folgte im Stadium I und III die Radiatio mit 86,0 bzw. 58,2% und im Stadium II die alleinige Op mit 66,7%. Des Weiteren ergab im Stadium I die OP eine 3-Jahres-Rate von 62,9%, im Stadium II die Radiatio 65,0% und im Stadium III die OP 35,0% (s. Tab. 41).

Tabelle 41 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

Überlebensraten in %				
FIGO-Stadium	Therapie	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
I	Op+Rad+CTX	100,0	-	-
	Op+Rad	86,0	70,4	56,5
	Op+CTX	-	-	-
	Op	62,9	56,9	46,1
II	Op+Rad+CTX	100,0	-	-
	Op+Rad	65,0	65,0	42,7
	Op	66,7	66,7	66,7
III	Op+Rad+CTX	62,2	62,2	-
	Op+Rad	58,2	43,7	40,3
	Op+CTX	42,9	42,9	-
	Op	35,0	21,0	10,5

Der Log-Rank-Test lieferte für diese geschichtete Analyse nach FIGO-Stadium nur ein signifikantes Ergebnis. Im Stadium III erreichte die Radiotherapie, verglichen mit der alleinigen Operation, einen Überlebensvorteil mit einem p-Wert von 0,008. Jedoch erreichten die Ergebnisse zur Radiotherapie im Stadium I und II keine signifikanten Werte. Die in Kapitel 3.3.8 nachgewiesenen signifikanten Unterschiede der Radiochemotherapie, im Vergleich zur alleinigen Hysterektomie, zeigten sich hier nach Schichtung in die einzelnen Stadien nur noch als Tendenzen, aber nicht mehr signifikant, bzw. mit einem grenzwertigen p-Wert von 0,062. Ebenfalls nicht signifikant waren die Ergebnisse der Chemotherapie. Die einzelnen p-Werte sind in Tabelle 42 zu finden und die Kaplan-Meier-Kurven in Abb. 15, 16 und 17.

Tabelle 42 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-		Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
Stadium	Therapie	p	p	p	p
I	Op+Rad+CTX		,239	.	,062
	Op+Rad	,239		,561	,080
	Op+CTX	.	,561		,333
	Op	,062	,080	,333	
II	Op+Rad+CTX		,191		,317
	Op+Rad	,191			,467
	Op	,317	,467		
III	Op+Rad+CTX		,715	,661	,062
	Op+Rad	,715		,739	,008
	Op+CTX	,661	,739		,246
	Op	,062	,008	,246	

4.2.10 Überleben nach Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III

Fallzahl und Ereignisanzahl in den Therapiearten wurden geschichtet nach Histologie in Tabelle 43 zusammengefasst dargestellt. Insbesondere für die weiteren Ergebnisse sind die geringen Fallzahlen, die sich in einigen Gruppen ergaben, zu beachten.

Tabelle 43 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen

Histologiegruppe	Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Typ-2	Op+Rad+CTX	8	0
	Op+Rad	34	19
	Op+CTX	3	1
	Op	22	15
	Gesamt	67	35
Karzinosarkom	Op+Rad+CTX	5	0
	Op+Rad	9	7
	Op+CTX	3	2
	Op	16	11
	Gesamt	33	20
Typ-1	Op+Rad+CTX	9	2
	Op+Rad	101	35
	Op+CTX	5	1
	Op	53	30
	Gesamt	168	68
Adeno-Ca onA	Op+Rad+CTX	1	1
	Op+Rad	7	4
	Op	8	5
	Gesamt	16	10
Gesamt	Gesamt	284	133

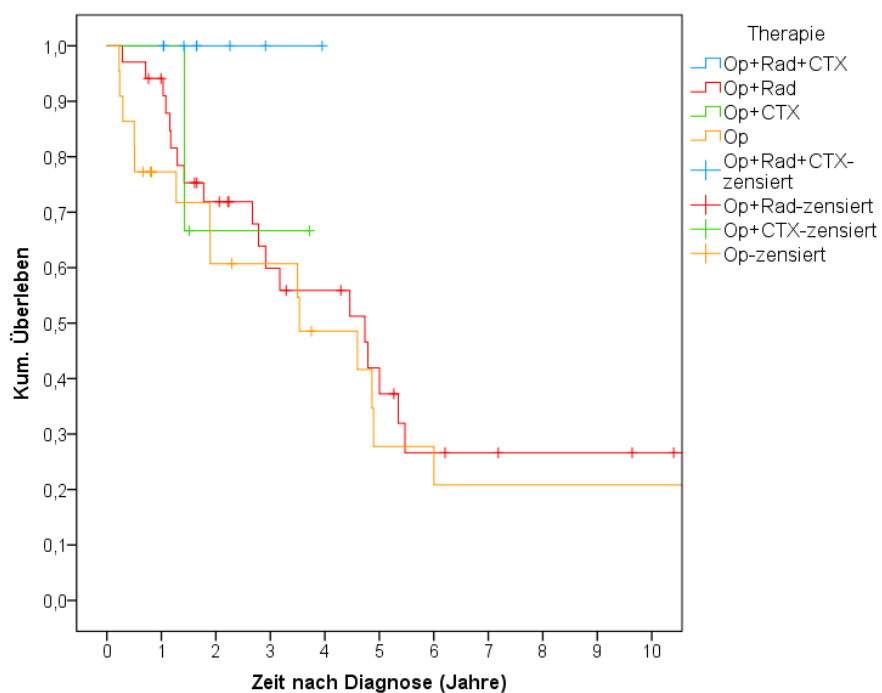


Abbildung 18 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten für die Typ-2-Tumore

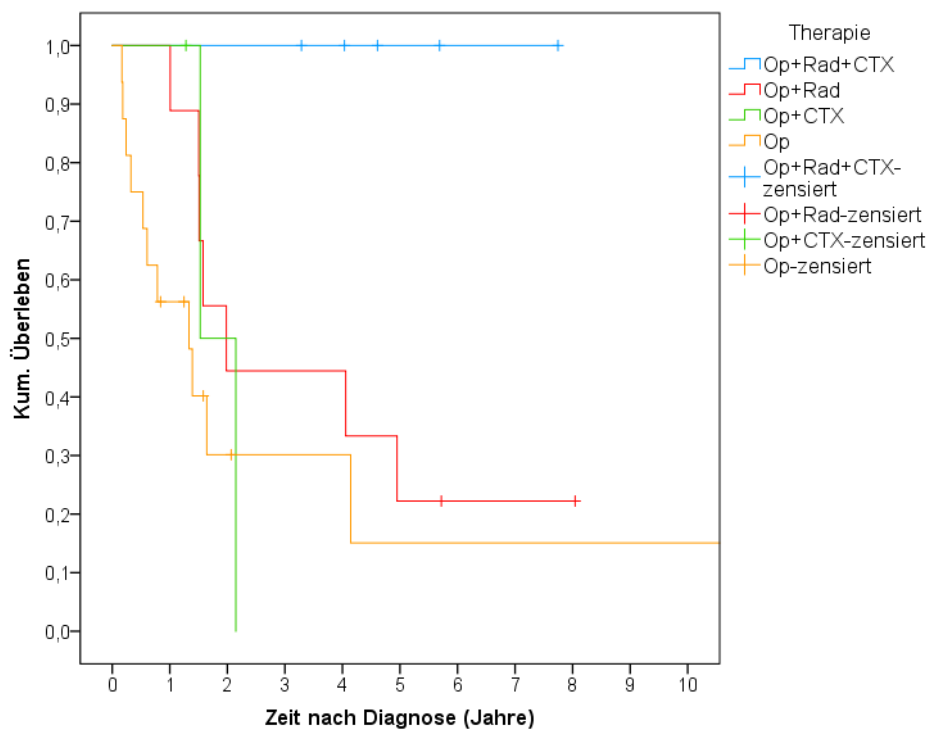


Abbildung 19 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten für die Karzinosarkome

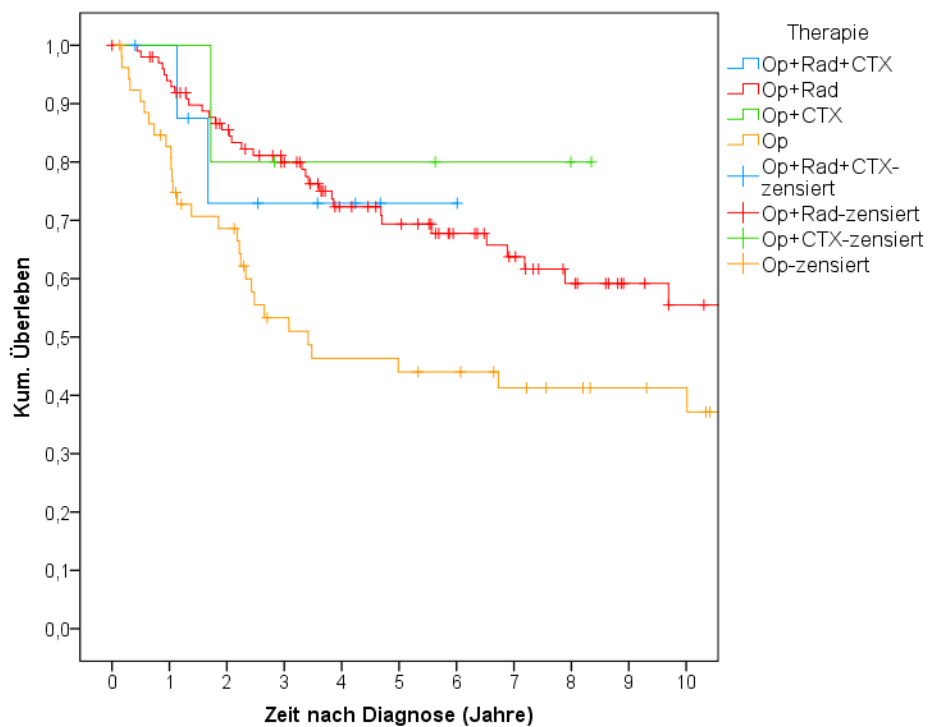


Abbildung 20 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten für die Typ-1-Tumore

Bezüglich der 3-Jahres-Rezidivrate ergaben sich für Typ-1-Karzinome die günstigsten Werte bei Radiotherapierten und Chemotherapierten mit jeweils 80%. Die Radiochemotherapie erreichte eine Rate von 72,9% und die alleinige Operation 53,3%.

Bei den Karzinosarkomen zeigte die Radiochemotherapie einen überlegenen Vorteil mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 100%, im Vergleich zur Radiatio mit 44,4% und der alleinigen Op mit 30,1%. Die Rate der Chemotherapie konnte aufgrund zu kurzer Beobachtungszeit der Patienten nicht berechnet werden.

Mit 66,7% wies die Chemotherapie bei Typ-2-Tumoren die beste Überlebensrate auf, gefolgt von der alleinigen Hysterektomie mit 60,7% und der Radiotherapie mit 59,9%. Die Rate der Radiochemotherapie konnte nicht erfasst werden.

Tabelle 44 zeigt die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten.

Tabelle 44 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Therapiearten geschichtet nach Histologie

Histologie	Therapie	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ1	Op+Rad+CTX	72,9	72,9	-
	Op+Rad	80,0	69,4	55,5
	Op+CTX	80,0	80,0	-
	Op	53,3	44,0	41,3
Karzinosarkom	Op+Rad+CTX	100	100	-
	Op+Rad	44,4	22,2	-
	Op+CTX	-	-	-
	Op	30,1	15,1	15,1
Typ-2	Op+Rad+CTX	-	-	-
	Op+Rad	59,9	41,9	26,6
	Op+CTX	66,7	-	-
	Op	60,7	27,8	20,8

Der Log-Rank-Test und die Kaplan-Meier-Kurve lieferten bei den Karzinosarkomen einen signifikanten Überlebensvorteil für die Radiochemotherapie, im Vergleich zu den anderen Therapiemodalitäten. Verglichen mit der alleinigen Radiotherapie ergab sich ein p-Wert von 0,024, für die alleinige Chemotherapie 0,008 und für die Hysterektomie 0,010. Für die Gruppe der Typ-1-Tumore zeigte sich, verglichen mit den nur Operierten, ein signifikant längeres Überleben für die Radiotherapierten ($p = 0,004$). Radiochemotherapie und Chemotherapie wiesen keine signifikanten Werte auf.

Ebenso nicht das Signifikanzniveau erreicht hatte der Vergleich der unterschiedlichen Therapiearten bei den Typ-2-Tumoren (s. Tab. 45). Die eben beschriebenen Ergebnisse sind zudem in den Kaplan-Meier-Kurven Abb. 18, 19 und 20 verdeutlicht.

Tabelle 45 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen

		Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
Histologiegruppe	Therapie	p	p	p	p
Typ-2	Op+Rad+CTX		,129	,197	,078
	Op+Rad	,129		,890	,435
	Op+CTX	,197	,890		,741
	Op	,078	,435	,741	
Karzinom	Op+Rad+CTX		,024	,008	,010
	Op+Rad	,024		,593	,234
	Op+CTX	,008	,593		,660
	Op	,010	,234	,660	
Typ-1	Op+Rad+CTX		,902	,692	,224
	Op+Rad	,902		,569	,004
	Op+CTX	,692	,569		,186
	Op	,224	,004	,186	

4.2.11 Überleben nach Radiotherapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA (mit Cox-Regression)

In diesem Kapitel wurden ausschließlich Patienten betrachtet, die eine adjuvante Radiotherapie (n = 151) oder nur eine Operation (n = 99) erhielten. Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie wurden ausgeschlossen sowie 1 Fall mit Radiatio n.n.b.. Die Verteilung der Patienten in den drei Radiotherapiegruppen sowie die Ereignisanzahl in den Gruppen sind in Tabelle 46 zu finden.

Bezüglich der medianen Überlebenszeit zeigte die Brachytherapie eine deutliche Überlegenheit, im Vergleich zu den anderen Therapien, mit 14,4 Jahren. Tele- und Brachytherapie lagen bei 5,0 Jahren, die alleinige Operation bei 3,4 und die Teletherapie bei 2,7.

Tabelle 46 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach Radiotherapiearten

Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Tele- und Brachytherapie	53	30	5,0
Brachytherapie	80	21	14,4
Teletherapie	17	13	2,7
nein/kA	99	61	3,4
Gesamt	249	125	

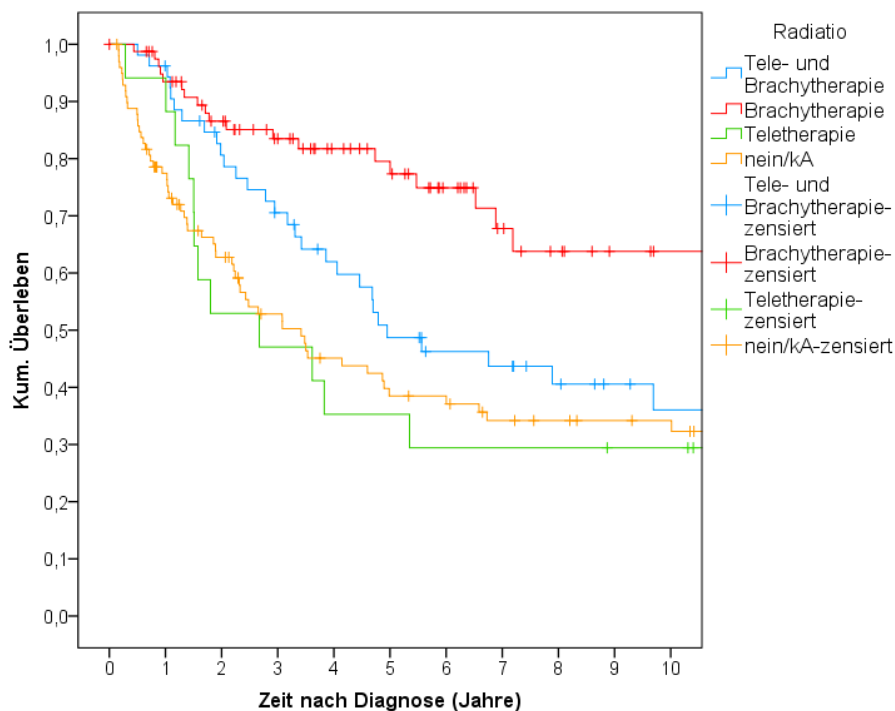


Abbildung 21 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten

Bei den Überlebensraten zeigte die Gruppe der Brachytherapierten die beste Prognose. Vor allem die 10-Jahres-Rate wies mit 63,8% einen nahezu doppelt so hohen Prozentsatz auf wie die 10-Jahres-Raten der Tele- und Brachytherapie (36,1%), der nur Operierten (34,2%) oder der Teletherapie (29,4%). Die 3-Jahres-Überlebensraten lagen für die Brachytherapie bei 83,5%, für die Tele- und Brachytherapie bei 70,5%, für die ausschließlich operierten Patienten bei 52,8% und für die Teletherapie bei 47,1%. Die 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 47 zu finden.

Tabelle 47 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Radiotherapiearten

Radiatio	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Tele- und Brachytherapie	70,5	48,7	36,1
Brachytherapie	83,5	79,5	63,8
Teletherapie	47,1	35,3	29,4
nein/kA	52,8	38,5	34,2

Im Log-Rank-Test zeigte sich ebenfalls der signifikante bzw. hochsignifikante Überlebensvorteil der brachytherapierten Patienten, im Vergleich zu den anderen Radiotherapiearten. Der p-Wert für Brachytherapie vs. Tele- und Brachytherapie lag bei 0,018 bzw. Brachytherapie vs. Teletherapie oder nur Operation bei <0,001. Die anderen Radiotherapiearten unterschieden sich im Log-Rank-Test nicht signifikant (s. Tab. 48 und Abb. 21).

Tabelle 48 Log-Rank-Test zum Überleben in den Radiotherapiearten

Radiatio	Tele- und Brachytherapie	Brachytherapie	Teletherapie	nein/kA
	p	p	p	p
Tele- und Brachytherapie		,018	,112	,099
Brachytherapie	,018		,000	,000
Teletherapie	,112	,000		,705
nein/kA	,099	,000	,705	

Univariable und multivariable Analyse:

Bei der Cox-Regressionsanalyse waren die Ergebnisse der univariablen zur multivariablen Analyse in der Tendenz ähnlich. Die univariable Analyse ergab für die Tele- und Brachytherapie (HR: 2,00; 95%-KI: 1,15-3,50; $p = 0,015$), die Teletherapie (HR: 3,30; 95%-KI: 1,65-6,60; $p = 0,001$) und die alleinige Operation (HR: 2,91; 95%-KI: 1,77-4,78; $p < 0,001$) in Bezug auf die Brachytherapie jeweils signifikant höhere Sterberisiken (Tab. 49).

Betrachtet man nun die multivariable Analyse, zeigten sich vergleichbare Effekte. Eine signifikant höhere Sterberate zeigte sich jedoch nur mehr bei der alleinigen Operation, verglichen mit der Brachytherapie, bei einem HR von 1,86 (95%-KI: 1,09-3,19; $p = 0,024$). Die weiteren Ergebnisse sind in Tabelle 46 zu sehen.

Tabelle 49 Univariable und multivariable Analyse zum Überleben in den Radiotherapiearten

			95,0%-Konfidenzintervall	
	p	HR	Untere	Obere
Univariable Analyse				
Brachytherapie	,000	1,000		
Tele- und Brachytherapie	,015	2,002	1,145	3,499
Teletherapie	,001	3,299	1,650	6,595
nein/kA	,000	2,905	1,765	4,780
Multivariable Analyse*				
Brachytherapie	,043	1,000		
Tele- und Brachytherapie	,179	1,500	,830	2,710
Teletherapie	,100	1,868	,886	3,937
nein/kA	,024	1,862	1,087	3,188

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.2.12 Überleben nach Radiotherapiearten der hysterektomierten Patienten geschichtet nach FIGO-Stadium I, II, III

Ebenso wie in Kapitel 3.2.11 wurden hier ausschließlich radiotherapierte oder nur operierte Patienten betrachtet (n = 249). Die angewendeten Radiotherapiearten in den FIGO-Stadien sowie die Anzahl der Ereignisse sind in Tabelle 50 zusammengefasst. Es ist zu bedenken, dass vor allem die Fallzahlen bei der Teletherapie in allen drei Stadien sehr gering sind.

Das mediane Überleben ergab für die Brachytherapie im Stadium I (14,4 Jahre) und II (11,9 Jahre) ähnlich gute Werte. Ganz im Gegensatz zu Stadium III, wo der Median bei 1,8 Jahren lag. Für die Tele- und Brachytherapie lag die mediane Überlebenszeit bei 5,0 Jahren im Stadium I und bei 2,8 Jahren im Stadium II. Am stärksten profitierten hier Patienten im Stadium III mit 5,6 Jahren. Die Mediane für die Teletherapie ergaben 1,5 Jahre im Stadium I, 5,4 Jahre im Stadium II und 2,7 Jahre im Stadium III. Eine eindeutig längere mediane Überlebenszeit zeigte sich für die alleinige Operation im Stadium I (6,6 Jahre), verglichen mit Stadium III (1,4 Jahre). Für Stadium II konnte hier kein Wert berechnet werden.

Tabelle 50 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse der Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	Tele- und Brachytherapie	19	11
	Brachytherapie	62	13
	Teletherapie	2	1
	nein/kA	41	20
	Gesamt	124	45
II	Tele- und Brachytherapie	6	4
	Brachytherapie	8	2
	Teletherapie	1	1
	nein/kA	3	1
	Gesamt	18	8
III	Tele- und Brachytherapie	25	13
	Brachytherapie	5	4
	Teletherapie	8	5
	nein/kA	26	18
	Gesamt	64	40
kA	Tele- und Brachytherapie	3	2
	Brachytherapie	5	2
	Teletherapie	6	6
	nein/kA	29	22
	Gesamt	43	32
Gesamt	Gesamt	249	125

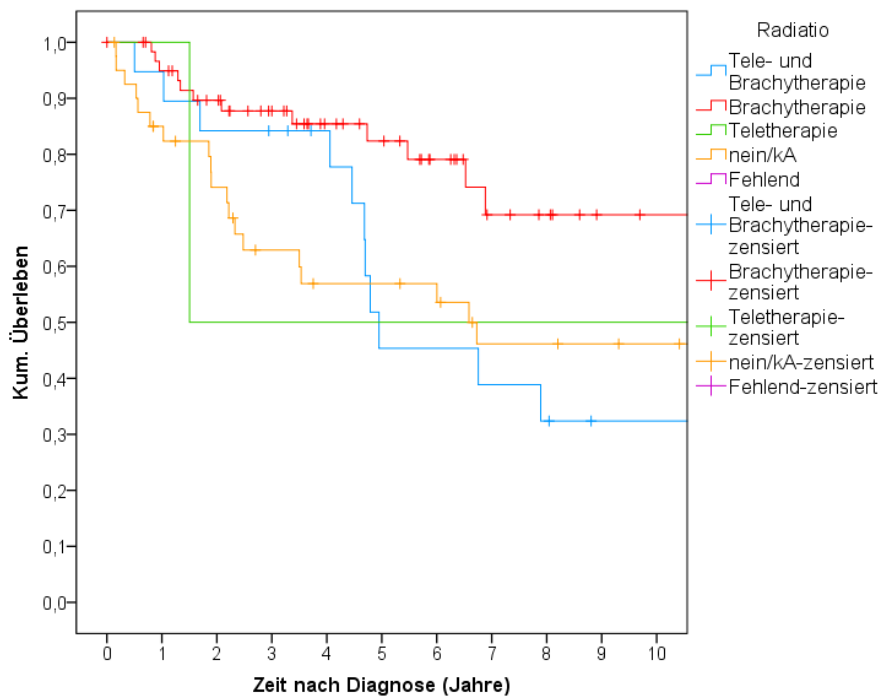


Abbildung 22 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach Stadium FIGO I

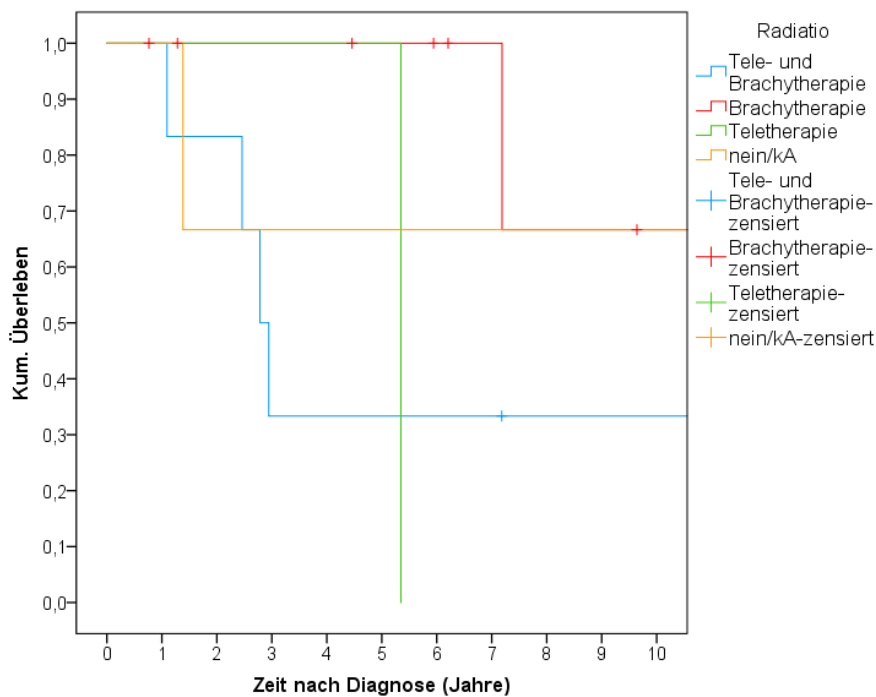


Abbildung 23 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach Stadium FIGO II

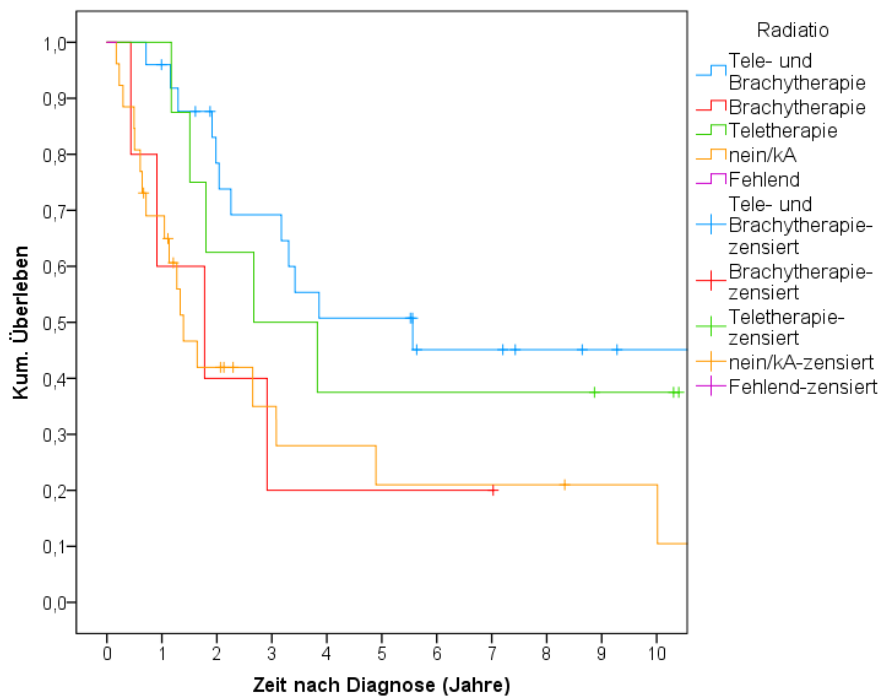


Abbildung 24 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach Stadium FIGO III

In Bezug auf die 3-Jahres-Überlebensraten ist zu erkennen, dass im FIGO-Stadium I die Brachytherapie mit 87,7% und die Tele- und Brachytherapie mit 84,2% ähnlich gute Prognosen aufwiesen. Die alleinige Op/keine Angabe hingegen ergab eine Rate von 62,2% und die Teletherapie 50,0%.

Im Stadium II erreichte die Brachytherapie ebenfalls die günstigste 3-Jahres-Überlebensrate mit 100%. 66,7% wies die alleinige Op/keine Angabe auf und 33,3% die kombinierte Tele-und Brachytherapie.

Im Gegensatz zu den niedrigen Stadien zeigten im Stadium III die Tele- und Brachytherapie mit 69,2%, gefolgt von der Teletherapie mit 50,0%, die günstigsten 3-Jahres-Raten. Die alleinige Op/keine Angabe kam auf 35,0% und die Brachytherapie schnitt mit 20,0% am schlechtesten ab.

5- und 10-Jahres-Raten wurden in Tabelle 51 zusammengestellt.

Tabelle 51 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Radiotherapie	Überlebensraten in %		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
I	Tele- und Brachytherapie	84,2	45,3	32,4
	Brachytherapie	87,7	45,3	69,2
	Teletherapie	50,0	50,0	50,0
	nein/kA	62,9	56,9	46,1
II	Tele- und Brachytherapie	33,3	33,3	33,3
	Brachytherapie	100,0	100,0	66,7
	Teletherapie	-	-	-
	nein/kA	66,7	66,7	66,7
III	Tele- und Brachytherapie	69,2	50,7	45,1
	Brachytherapie	20,0	20,0	-
	Teletherapie	50,0	37,5	37,5
	nein/kA	35,0	21,0	21,0

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests und der Kaplan-Meier-Kurven lassen erkennen, dass im Stadium I und II die Brachytherapie zum Teil einen Überlebensvorteil brachte. Hingegen im Stadium III schien die kombinierte Tele- und Brachytherapie vorteiliger zu sein. Im Stadium I zeigte die Brachytherapie eine signifikant günstigere Prognose, verglichen mit der Tele- und Brachytherapie ($p = 0,046$) und der alleinigen Operation ($p = 0,016$). Für Patienten im Stadium II lag nur mehr für die Brachytherapie, im Vergleich zur Teletherapie, ein Überlebensvorteil und signifikanter p-Wert vor ($p = 0,025$). Im Gegensatz hierzu wies im Stadium III die Tele- und Brachytherapie, im Vergleich zur alleinigen Operation, ein signifikant günstigeres Überleben auf ($p = 0,005$). Für die Brachytherapie ergaben sich im Stadium III keine signifikanten Werte (s. Tab 52).

Tabelle 52 Log-Rank-Test zum Überleben in den Radiotherapiearten

FIGO- Stadium	Radiatio	Tele- und Brachytherapie	Brachytherapie	Teletherapie	nein/kA
		p	p	p	p
I	Tele- und Brachyth.		,046	,877	,995
	Brachytherapie	,046		,428	,016
	Teletherapie	,877	,428		,942
	nein/kA	,995	,016	,942	
II	Tele- und Brachyth.		,176	,919	,492
	Brachytherapie	,176		,025	,782
	Teletherapie	,919	,025		,515
	nein/kA	,492	,782	,515	
III	Tele- und Brachyth.		,065	,566	,005
	Brachytherapie	,065		,338	,992
	Teletherapie	,566	,338		,148
	nein/kA	,005	,992	,148	

4.2.13 Überleben nach Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium IV

Insgesamt wurden 47 Patienten im Endstadium dieser Erkrankung für die Auswertung nach Therapiearten erfasst (s. Tab. 53).

Die medianen Überlebenszeiten lagen im Bereich von 1-2 Jahren für die Therapien Radiochemotherapie (1,7 Jahre), Radiotherapie (1,6 Jahre) und alleinige Hysterektomie (1,1 Jahre). Eine wesentlich längere mediane Überlebenszeit wiesen die chemotherapierten Patienten mit 4,4 Jahren auf.

Tabelle 53 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den Therapiearten der Patienten Stadium IV

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Op+Rad+CTX	5	4
Op+Rad	14	13
Op+CTX	17	9
Op	11	9
Gesamt	47	35

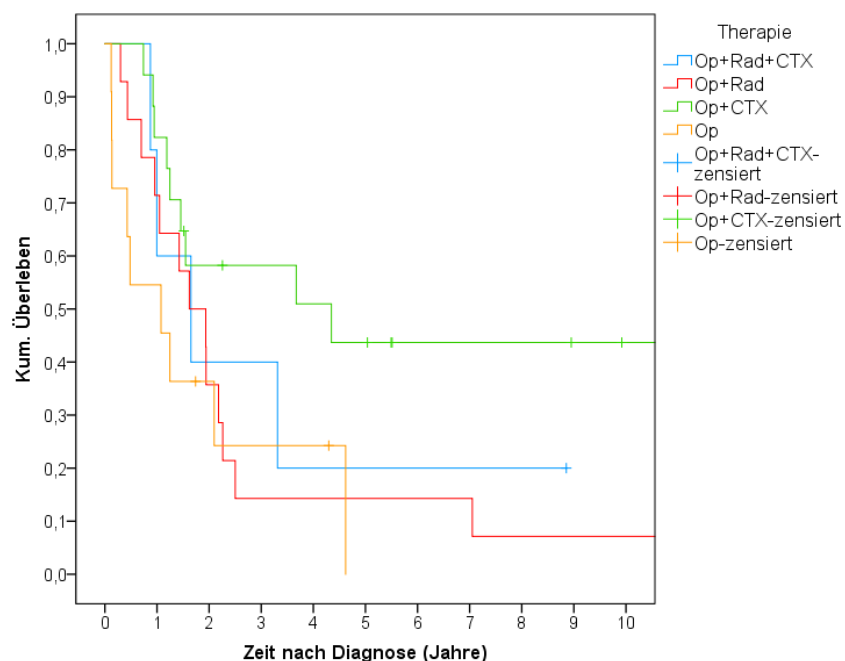


Abbildung 25 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten der Patienten Stadium IV

Die 3-Jahres-Überlebensrate war mit 58,2% bei der Chemotherapie am höchsten. Eine Rate von 40,0% erreichten die radiochemotherapierten Patienten. Deutlich schlechtere 3-Jahres-Raten erzielten die alleinige Operation mit 24,4% und die Radiotherapie mit 14,4%. 5- und 10-Jahres-Raten sind in Tabelle 54 zu finden.

Tabelle 54 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Therapiearten im Stadium IV

Therapie	Überlebensraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Op+Rad+CTX	40,0	20,0	-
Op+Rad	14,3	14,3	7,1
Op+CTX	58,2	43,7	43,7
Op	24,2	-	-

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests zeigten eine günstigere Überlebensprognose der chemotherapierten Patienten. Im Vergleich zur alleinigen Operation ($p = 0,028$) und der Radiotherapie ($p = 0,049$) ergaben sich signifikante Werte. Die Chemotherapie, verglichen mit der Radiochemotherapie, erreichte hingegen keine Signifikanz ($p = 0,321$) (s. Tab. 55 und Abb. 25).

Tabelle 55 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten der Patienten Stadium IV

	Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
Therapie	p	p	p	p
Op+Rad+CTX		,564	,321	,495
Op+Rad	,564		,049	,503
Op+CTX	,321	,049		,028
Op	,495	,503	,028	

4.3 Kumulative Rezidivraten der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA

4.3.1 Verteilung der Rezidive bei den hysterektomierten Patienten im Stadium I, II, III und kA

Zur Beschreibung der Rezidive und der weiteren Auswertung der Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens wurden nur lokal R0-resezierte Patienten herangezogen. Von den 284 (100,0%) hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA wurden dazu 11 (3,9%) Frauen mit lokal R1- oder R2-Status und 29 (10,2%) aufgrund der Angabe RX oder keine Angabe ausgeschlossen. Somit wiesen 244 (85,9%) Patienten einen lokalen R0-Residualtumorstatus auf (s. Abb. 26).

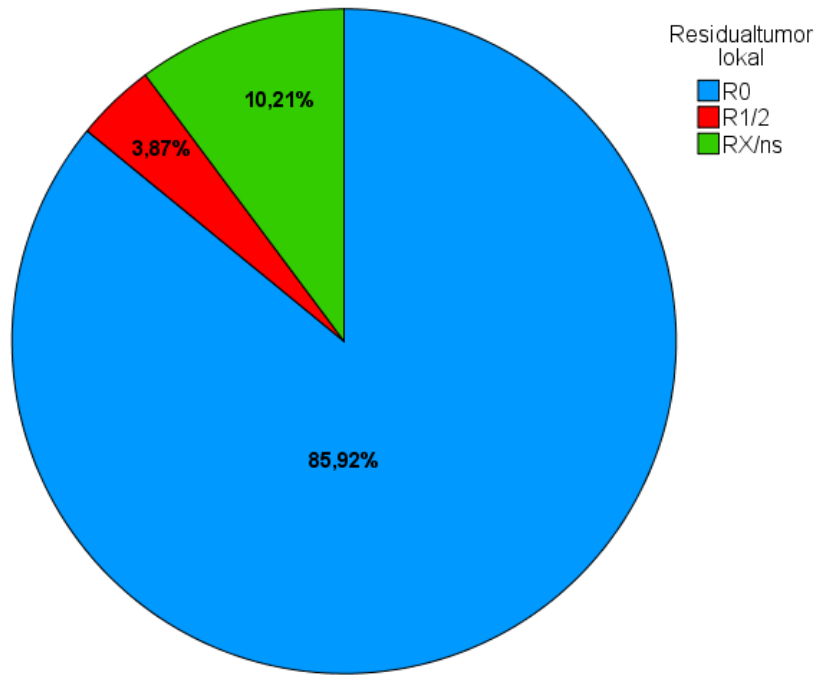


Abbildung 26 Häufigkeitsverteilung des Residualtumorstatus bei den hysterektomierten Patienten im FIGO-Stadium I, II, III und kA

Bei den 244 Patienten trat in 185 (75,8%) Fällen kein Rezidiv auf. Ein Lymphknotenrezidiv war bei 1,2% der Frauen zu beobachten (s. Tab. 56).

Tabelle 56 Verteilung der Rezidive bei hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA

		Anzahl	Prozent
Rezidivstatus	Rezidiv nein	185	75,8%
	Rezidiv ja	59	24,2%
Lokalrezidivstatus	Lokalrezidiv nein	224	91,8%
	Lokalrezidiv ja	20	8,2%
Lymphknotenrezidivstatus	Lymphknotenrezidiv nein	241	98,8%
	Lymphknotenrezidiv ja	3	1,2%
lokoregionärer Rezidivstatus	Lokoregionäres Rezidiv nein	221	90,6%
	Lokoregionäres Rezidiv ja	23	9,4%
Fernmetastasenrezidivstatus	Fernmetastasenrezidiv nein	208	85,2%
	Fernmetastasenrezidiv ja	36	14,8%
Gesamt		244	100,0%

4.3.2 Kumulative Rezidivrate gesamt

Insgesamt traten bei den 244 R0-resezierten Patienten innerhalb von 6 Jahren 59 Rezidive auf (s. Tab 56 und Abb. 27). Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte kumulative 3-Jahres-Rezidivrate lag bei 22,9%, die 5-Jahres-Rezidivrate bei 29,7% und die 10-Jahres-Rezidivrate bei 31,7% (s. Abb. 27).

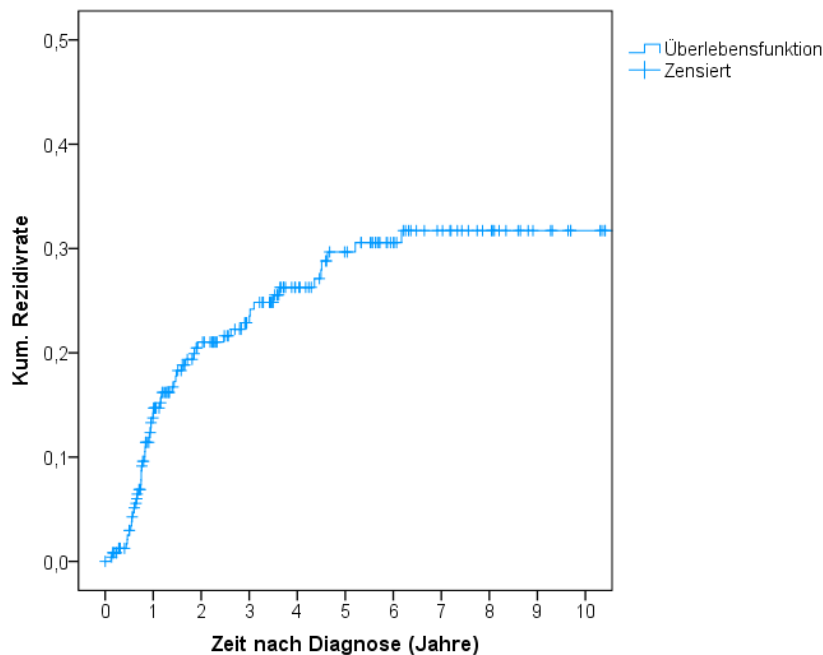


Abbildung 27 Kumulierte Rezidivrate der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA

4.3.3 Kumulative lokoregionäre Rezidivrate

Bei den lokoregionären Rezidiven wurden 23 Fälle der 244 Patienten erfasst. Darunter 20 Lokalrezidive und 3 Lymphknotenrezidive (s. Tab. 56). Die 3-Jahres-Rezidivrate lag bei 10,3%, die 5-Jahres-Rate bei 11,0% und die 10-Jahres-Rate bei 12,1% (s. Abb. 28).

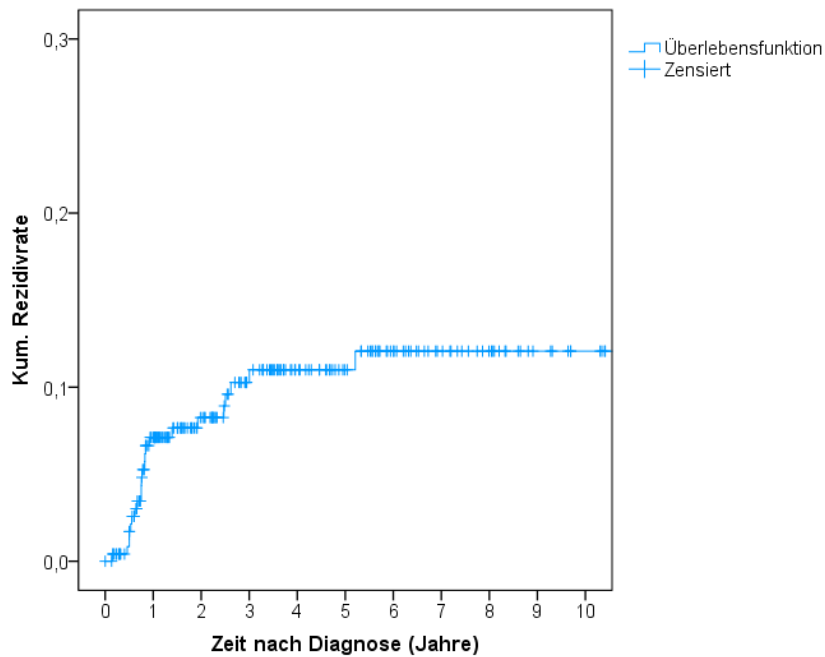


Abbildung 28 Kumulierte lokoregionäre Rezidivrate der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA

4.3.4 Kumulative Fernmetastasenrate

In 36 von 244 Fällen entstand im Auswertzeitraum eine Fernmetastase, welche somit die häufigste Rezidivart darstellte (s. Tab. 56). Die kumulative Rezidivrate betrug für 3 Jahre 12,5%, für 5 Jahre 20,1% und für 10 Jahre 21,3% (s. Abb. 29).

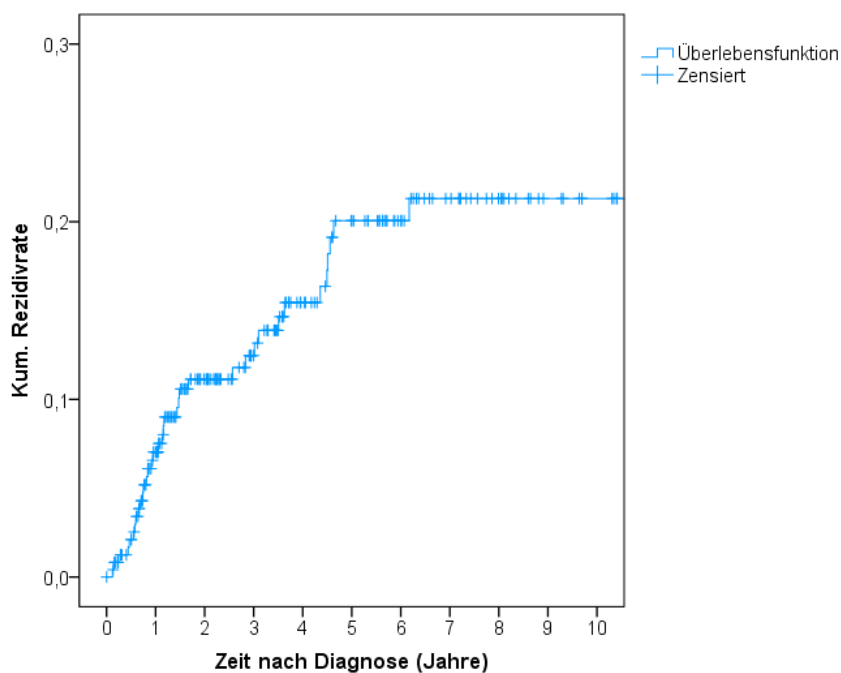


Abbildung 29 Kumulierte Fernmetastasenrate der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA

4.3.5 Kumulative Rezidivrate in den Histologiegruppen (mit multivariabler Cox-Regression)

Die Verteilung der Rezidivereignisse in den Histologiegruppen ist in Tabelle 57 zusammengefasst. Wobei hier zu beachten ist, dass Typ-1-Tumore mit 148 von 244 Patienten mehr als die Hälfte des Kollektivs betragen.

Tabelle 57 Patientenzahl und Anzahl der Rezidivereignisse in den Histologiegruppen

Histologiegruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Typ-1	148	32
Karzinoid	27	10
Typ-2	58	16
Adeno-Ca onA	11	1
Gesamt	244	59

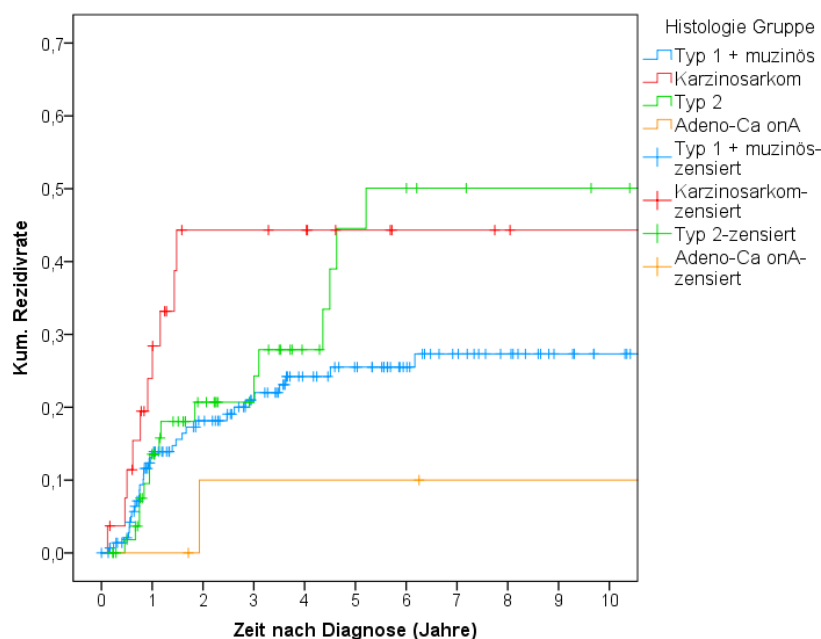


Abbildung 30 Kumulierte Rezidivrate in den Histologiegruppen

Die Rezidivraten zeigten für 3 Jahre nahezu idente Werte für Typ-1- und Typ-2-Tumore mit 21,0 bzw. 20,7%. Erst bei den 5- und 10-Jahres-Raten wurde ein deutlicher Unterschied sichtbar. Die 10-Jahres-Rate lag für die Typ-1- bei 27,3% und für die Typ-2-Tumore beinahe doppelt so hoch (50,1%).

Karziniosarkome und Adenokarzinome o.n.A. wiesen gleichbleibende 3-, 5- und 10-Jahres-Raten auf, mit Werten von 44,3 bzw. 10,0%.

Tabelle 58 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten in den Histologiegruppen

Histologiegruppe	Rezidivraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ-1	21,0	25,5	27,3
Karziniosarkom	44,3	44,3	44,3
Typ-2	20,7	44,5	50,1
Adeno-Ca onA	10,0	10,0	10,0

Im Log-Rank-Test zeigte sich, dass die Karziniosarkome, verglichen mit den Typ-1 ($p = 0,026$) und den Adenokarzinomen o.n.A. ($p = 0,040$), signifikant häufiger Rezidive aufwiesen. Hingegen lieferten Karziniosarkome vs. Typ-2-Tumore keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,300$) in der Rezidivhäufigkeit.

Ein weiteres signifikantes Ergebnis stellte sich beim Vergleich der Typ-2-Tumore mit den Adenokarzinomen o.n.A. heraus. Typ-2-Tumore wiesen bei einem p-Wert von 0,044 eine höhere Rezidivrate auf als Adenokarzinome o.n.A. (s. Tab. 54 und Abb. 30).

Tabelle 59 Log-Rank-Test zu den Rezidivraten in den Histologiegruppen

	Typ-1	Karziniosarkom	Typ-2	Adeno-Ca onA
Histologiegruppe	p	p	p	p
Typ-1		,026	,185	,221
Karziniosarkom	,026		,300	,040
Typ-2	,185	,300		,044
Adeno-Ca onA	,221	,040	,044	

Die multivariable Analyse lies für die Typ-1-Tumore als Referenzgruppe prinzipiell die gleichen Aussagen zu wie der Log-Rank-Test aus der Kaplan-Meier-Analyse. Karziniosarkome wiesen, im Vergleich zu Typ-1-Tumoren, bei einem signifikanten p-Wert (HR: 2,25; 95%-KI: 1,06-4,76; $p = 0,034$) eine mehr als doppelt so hohe HR für ein Rezidivereignis auf.

Typ-2 oder Adenokarzinome o.n.A., verglichen mit Typ-1-Karzinomen, zeigten keine signifikant unterschiedlichen HRs (s. Tab. 60).

Tabelle 60 Multivariable Analyse zur Rezidivrate nach Histologie

Histologie	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Typ-1	,066	1,000		
Karzin Sarkom	,034	2,251	1,064	4,763
Typ-2	,285	1,400	,756	2,592
Adeno-Ca onA	,175	,249	,033	1,861

*adjustiert für Alter und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.3.6 Kumulative lokoregionäre Rezidivrate in den Histologiegruppen

Tabelle 61 Patientenzahl und Anzahl der lokoregionären Rezidivereignisse in den Histologiegruppen

Histologiegruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Typ-1	148	11
Karzin Sarkom	27	4
Typ-2	58	7
Adeno-Ca onA	11	1
Gesamt	244	23

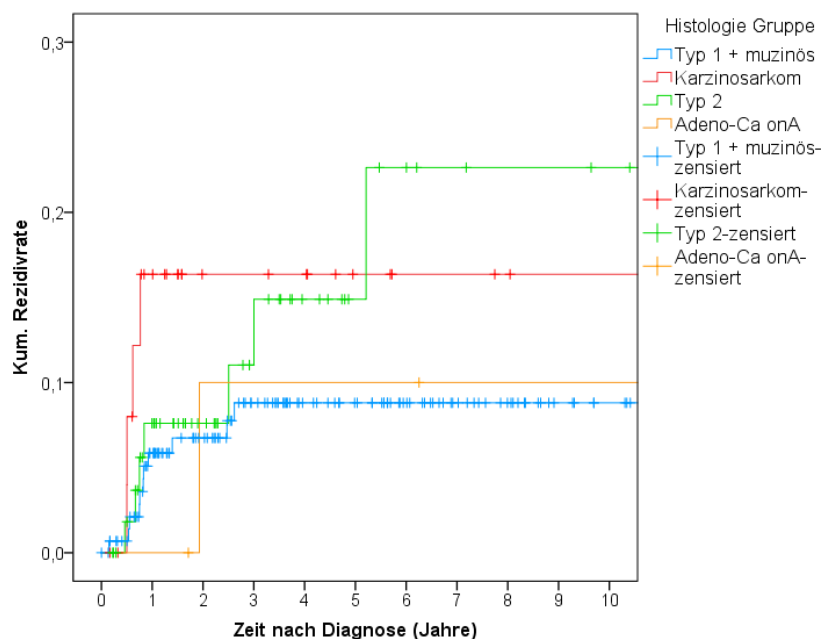


Abbildung 31 Kumulierte lokoregionäre Rezidivraten in den Histologiegruppen

In Bezug auf die 3-Jahres-Rezidivrate ist zu erkennen, dass Karzin Sarkome mit einer Rate von 16,4% die schlechteste Prognose aufwiesen. Typ-2-Tumore lagen bei

11,0%, Adenokarzinome o.n.A. bei 10,0% und die günstigste Rate mit 8,8% wurde für die Typ-1-Karzinome berechnet.

5- und 10-Jahresraten zeigten für Typ-1, Karzinosarkome und Adenokarzinome o.n.A. keine Änderung. Ausschließlich bei Typ-2-Tumoren verschlechterten sich die Raten (5 Jahre: 14,9% und 10 Jahre: 22,6%).

Tabelle 62 Lokoregionäre 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten in den Histologiegruppen

Histologie	Rezidivraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ-1	8,8	8,8	8,8
Karzinosarkom	16,4	16,4	16,4
Typ-2	11,0	14,9	22,6
Adeno-Ca onA	10,0	10,0	10,0

Im Log-Rank-Test konnten keine signifikanten Ergebnisse erreicht werden. Typ-1-Tumore ergaben, im Vergleich zu Karzinosarkomen, einen p-Wert von 0,129, zu Typ-2-Tumoren einen p-Wert von 0,202 und zu Adenokarzinomen o.n.A. 0,981 (s. Tab. 63 und Abb. 31).

Tabelle 63 Log-Rank-Test zu den lokoregionären Rezidivraten in den Histologiegruppen

Histologie	Typ-1	Karzinosarkom	Typ-2	Adeno-Ca onA
	p	p	p	p
Typ-1		,129	,202	,981
Karzinosarkom	,129		,639	,466
Typ-2	,202	,639		,433
Adeno-Ca onA	,981	,466	,433	

4.3.7 Kumulative Fernmetastasenrate in den verschiedenen Histologiegruppen

In Tabelle 64 sind die Fernmetastasenereignisse der verschiedenen Histologiegruppen aufgeführt. Insgesamt wurden 36 Fernmetastasen bei den 244 Patienten diagnostiziert.

Tabelle 64 Patientenzahl und Anzahl der Fernmetastasenereignisse in den Histologiegruppen

Histologiegruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Typ-1	148	19
Karzin Sarkom	27	5
Typ-2	58	12
Adeno-Ca onA	11	0
Gesamt	244	36

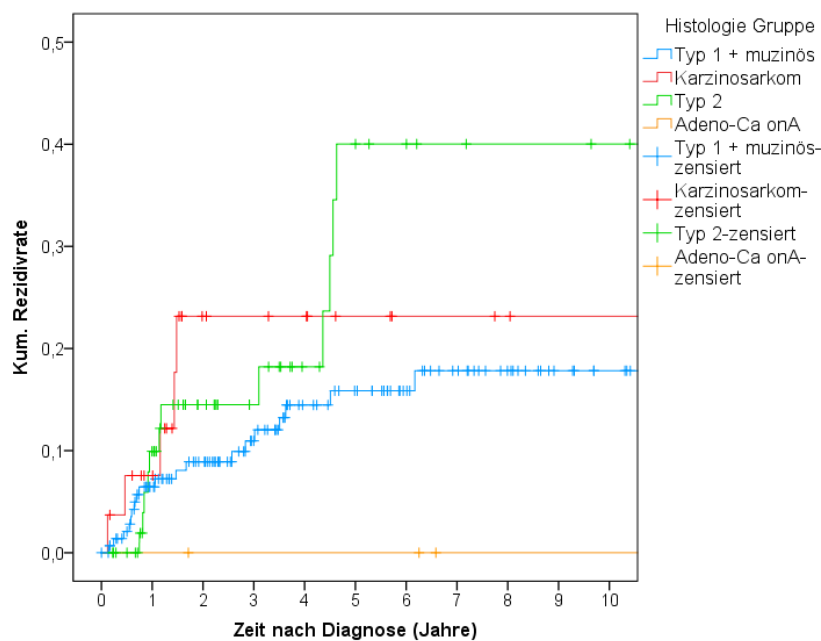


Abbildung 32 Kumulierte Fernmetastasenraten in den Histologiegruppen

Die höchste 3-Jahres-Fernmetastasenrate der Histologiegruppen wiesen die Karzin Sarkome mit 23,2% auf. 14,5% waren es bei den Typ-2- und 11,0% bei den Typ-1-Tumoren.

Eine eindruckliche Veränderung zeigte sich jedoch bei der 5-Jahres-Rate der Typ-2-Karzinome. Die Rate verdreifachte sich nahezu (40,0%) innerhalb von 2 Jahren. Ein geringer Anstieg um 4,9 % war bei den Typ-1-Karzinomen zu verzeichnen. Die Rate der Karzin Sarkome blieb gleich (23,2%).

Bei den 11 Patienten mit Adenokarzinom o.n.A. wurden keine Fernmetastasen festgestellt.

Die 10-Jahres-Raten sind in Tabelle 65 ersichtlich.

Tabelle 65 3-, 5- und 10-Jahres-Fernmetastasenraten in den Histologiegruppen

Histologie	Rezidivraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ-1	11,0	15,9	17,8
Karzin Sarkom	23,2	23,2	23,2
Typ-2	14,5	40,0	40,0
Adeno-Ca onA	0,0	0,0	0,0

Typ-1-Tumore zeigten im Log-Rank-Test keine signifikanten Unterschiede, verglichen mit den anderen Histologien. Jedoch erreichten Typ-1-, im Vergleich zu Typ-2-Tumoren, einen p-Wert von 0,063. In der Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 32) ist zu erkennen, dass die Fernmetastasenrate der Typ-2-Tumore, im Vergleich zu den Typ-1-Karzinomen, erst nach 4 - 5 Jahren nach Diagnose einen starken Anstieg aufweist. Eine signifikant niedrigere Fernmetastasenrate konnte hingegen bei den Adenokarzinomen o.n.A., verglichen mit Typ-2, festgestellt werden ($p = 0,026$) (s. Tab 66).

Tabelle 66 Log-Rank-Test zu den Fernmetastasenraten in den Histologiegruppen

	Typ-1	Karzin Sarkom	Typ-2	Adeno-Ca onA
Histologie	p	p	p	p
Typ-1		,231	,063	,153
Karzin Sarkom	,231		,886	,094
Typ-2	,063	,886		,026
Adeno-Ca onA	,153	,094	,026	

4.3.8 Kumulative Rezidivrate nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit multivariabler Cox-Regression)

Die Anzahl der Rezidivereignisse nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten sind in Tabelle 67 zur Übersicht dargestellt. Bei den 53 Patienten mit 1 - 24 untersuchten Lymphknoten gab es 17 Rezidive und bei den 114 Fällen mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten 23.

Tabelle 67 Patientenzahl und Anzahl der Rezidivereignisse nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
1 - 24	53	17
25+	114	23
LK untersucht ja ohne Anzahl	11	3
LK untersucht nein/kA	66	16
Gesamt	244	59

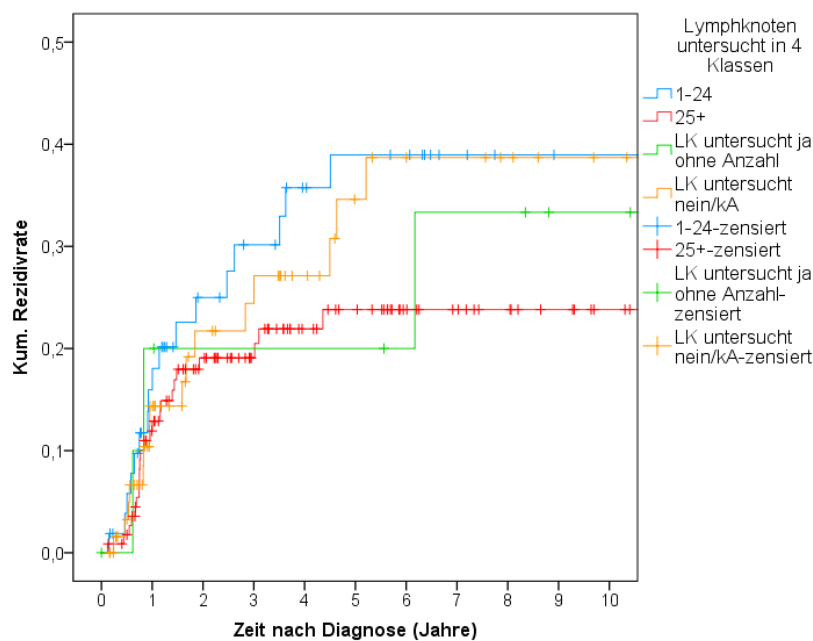


Abbildung 33 Kumulierte Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzten kumulativen Rezidivraten zeigten eine niedrige Rezidivneigung der Patienten mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten. 19,1% betrug die 3-Jahres- und 23,8% die 5-Jahres-Rate. Hingegen eine jeweils über 10%-Punkte höhere Rate (3 Jahre: 30,1%, 5 Jahre: 39,0%) wiesen Patienten mit 1 - 24 untersuchten Lymphknoten auf.

Die Raten für Patienten mit untersuchten Lymphknoten ohne Anzahl lagen bei je 20,0% für 3 und 5 Jahre. Patienten mit nicht untersuchten Lymphknoten/keine Angabe wiesen Werte von 24,4% für 3 Jahre und 34,6% für 5 Jahre auf.

Bezüglich der 10-Jahres-Raten ist zu erkennen, dass 1 - 24 untersuchte und keine untersuchten Lymphknoten/keine Angabe mit 39,0% bzw. 38,7% nahezu idente Raten aufwiesen (s. Tab. 68).

Tabelle 68 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	Rezidivraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
1 - 24	30,1	39,0	39,0
25+	19,1	23,8	23,8
LK untersucht: ja ohne Anzahl	20,0	20,0	33,3
LK untersucht: nein/kA	24,4	34,6	38,7

Im Log-Rank-Test stellten sich keine signifikanten Ergebnisse heraus (s. Tab. 69). Die Patienten mit 1 - 24 untersuchten Lymphknoten wiesen, im Vergleich zu mehr als 25 untersuchten Lymphknoten, einen p-Wert von 0,107 auf.

Wie in der Kaplan-Meier-Analyse zu sehen ist, steigt die Rezidivrate der 1 - 24 untersuchten und nicht untersuchten Lymphknoten/keine Angabe erst 5 Jahre nach Diagnose stärker als im Vergleich zu den Patienten mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten an (s. Abb. 33).

Tabelle 69 Log-Rank-Test zu den Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	1 - 24	25+	LK untersucht ja ohne Anzahl	LK untersucht nein/kA
	p	p	p	p
1 - 24		,107	,685	,688
25+	,107		,650	,269
LK untersucht ja ohne Anzahl	,685	,650		,733
LK untersucht nein/kA	,688	,269	,733	

Multivariable Analyse:

In der multivariablen Analyse wurde eine HR von 0,54 bei einem grenzwertig nicht signifikanten p-Wert von 0,068 (95%-KI: 0,27-1,05) für die mehr als 25 untersuchten Lymphknoten, im Vergleich zur Referenzgruppe der 1 - 24 untersuchten Lymphknoten, festgestellt. Ebenso lagen keine signifikanten HRs bei den untersuchten Lymphknoten ohne Anzahl und bei den nicht untersuchten Lymphknoten/keine Angabe vor (s. Tab. 70). Es konnte somit keine signifikant erhöhte Rezidivrate für 1 - 24 untersuchte Lymphknoten aufgezeigt werden.

Tabelle 70 Multivariable Analyse der Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
1 - 24	,156	1,000		
25+	,068	,536	,274	1,048
LK untersucht ja ohne Anzahl	,180	,409	,111	1,513
LK untersucht nein/kA	,804	1,111	,484	2,549

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe, FIGO-Stadium und Therapieart (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.3.9 Kumulative regionäre Lymphknoten-Rezidivrate in den 4 Klassen der untersuchten Lymphknoten

Bei den 244 Patienten trat 1 regionäres Lymphknotenrezidiv in der Gruppe 1 - 24 untersuchte Lymphknoten und 2 Rezidive in der Gruppe keine untersuchten Lymphknoten/keine Angabe auf. In den Gruppen 25+ und LK untersucht ja ohne Anzahl traten keine Rezidivereignisse auf (s. Tab. 71).

Tabelle 71 Patientenzahl und Anzahl der regionären Lymphknoten-Rezidivereignisse nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
1 - 24	53	1
25+	114	0
LK untersucht ja ohne Anzahl	11	0
LK untersucht nein/kA	66	2
Gesamt	244	3

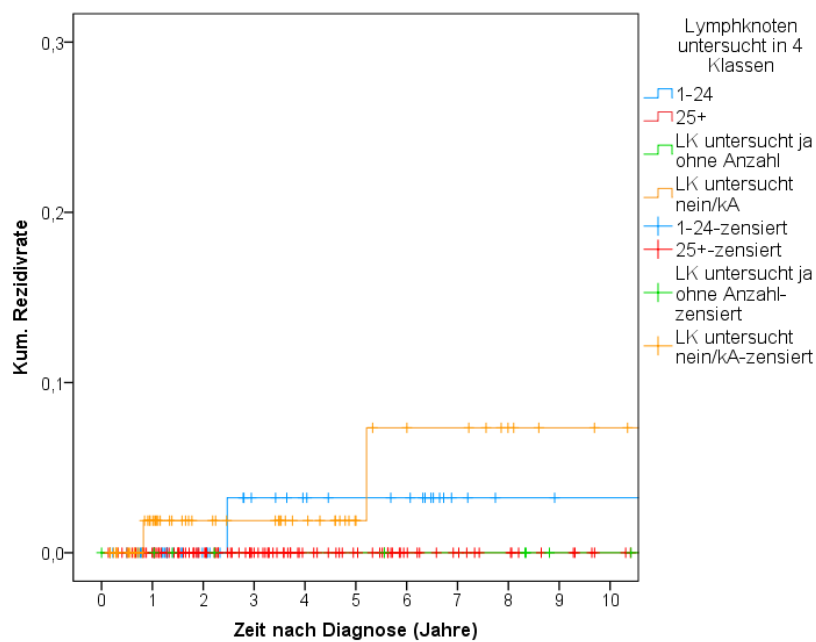


Abbildung 34 Kumulierte regionäre Lymphknoten-Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Im Log-Rank-Test konnte bei den Patienten mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten, im Vergleich zu keinen untersuchten Lymphknoten/keine Angabe, ein signifikant niedrigeres regionäres Lymphknotenrezidivrisiko festgestellt werden ($p = 0,043$). Bei einem p -Wert von 0,128 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der systematischen Lymphonodektomie und dem Lymphknotensampling gefunden werden. (s. Tab. 72 und Abb. 34)

Tabelle 72 Log-Rank-Test zu den regionären Lymphknoten-Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

	1 - 24	25+	LK untersucht ja ohne Anzahl	LK untersucht nein/kA
untersuchte Lymphknoten	p	p	p	p
1 - 24		,128	,635	,559
25+	,128		.	,043
LK untersucht ja ohne Anzahl	,635	.		,449
LK untersucht nein/kA	,559	,043	,449	

4.3.10 Kumulative Rezidivrate der Therapiearten (mit Cox-Regression)

In Tabelle 73 wird die Verteilung der Patienten in den Therapiegruppen und die jeweilige Anzahl an Rezidiven gezeigt. Die Gruppe „Chemotherapie“ wies eine geringe Fallzahl (n = 10) auf, was in den nachfolgenden Analyseergebnissen zu bedenken ist.

Tabelle 73 Patientenzahl und Anzahl der Rezidivereignisse in den Therapiearten

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Op+Rad+CTX	20	1
Op+Rad	135	35
Op+CTX	10	4
Op	79	19
Gesamt	244	59

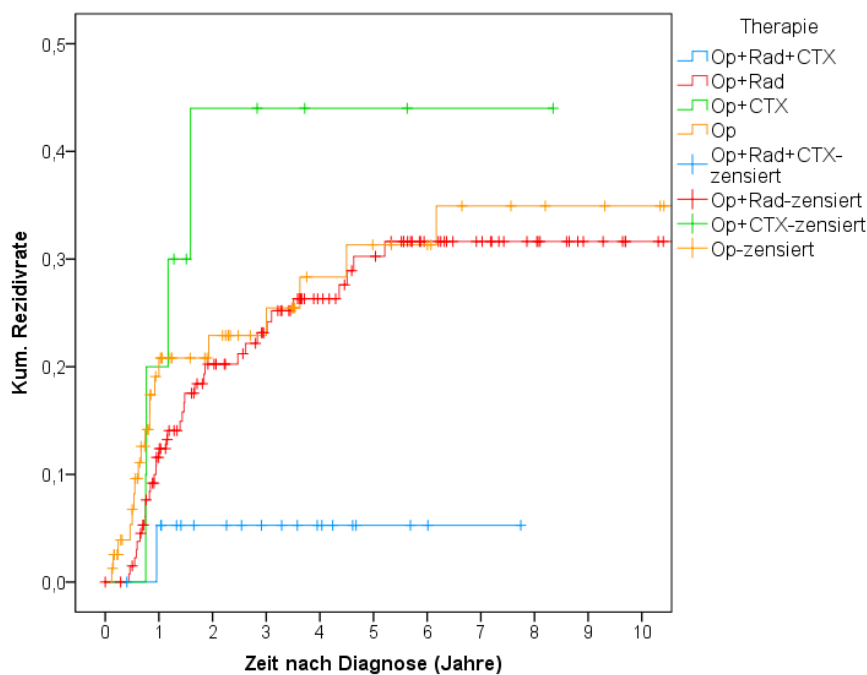


Abbildung 35 Kumulierte Rezidivraten der Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA

Bezüglich der Rezidivraten schnitt die Radiochemotherapie unter den Therapiearten mit einer 3- und 5-Jahres-Rate von 5,3% deutlich am besten ab (s. Tab. 24). Über viermal höher lag die 3-Jahres-Rezidivrate bereits bei der Radiotherapie mit 23,2% (5 Jahre: 30,3%) und bei der alleinigen Operation mit 22,9% (5 Jahre: 31,3%). Die Chemotherapie wies eine 3- und 5-Jahres-Rate von 44,0% auf.

Tabelle 74 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten der Therapiearten

Therapie	Rezidivraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Op+Rad+CTX	5,3	5,3	-
Op+Rad	23,2	30,3	31,6
Op+CTX	44,0	44,0	-
Op	22,9	31,3	34,9

Das Rezidivrisiko war bei den Therapiearten „Radiatio“ ($p = 0,496$) und „Chemotherapie“ ($p = 0,463$) im Log-Rank-Test nicht signifikant unterschiedlich, verglichen mit der Operation (s. Tab. 75 und Abb. 35). Die Radiochemotherapie zeigte mit einem p-Wert von 0,054 ebenfalls kein signifikantes Ergebnis, jedoch konnte hier von einem Trend Richtung niedrigerer Rezidivrate gesprochen werden.

Eine signifikant höhere Rezidivrate ($p = 0,018$) wies hingegen die alleinige Chemotherapie, verglichen mit der Radiochemotherapie auf.

Tabelle 75 Log-Rank-Test zu den Rezidivraten in den Therapiearten

	Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
Therapie	p	p	p	p
Op+Rad+CTX		,079	,018	,054
Op+Rad	,079		,243	,496
Op+CTX	,018	,243		,463
Op	,054	,496	,463	

Univariable und multivariable Analyse:

Die univariable Analyse zeigte für die adjuvanten Therapien keine signifikant bessere HR, im Vergleich zur alleinigen Hysterektomie. Zu beachten ist jedoch die niedrige HR von 0,17 (95%-KI: 0,02-1,24) der Radiochemotherapie mit einem p-Wert von 0,079 (s. Tab 76).

In der multivariablen Analyse lieferte die Radiochemotherapie in Bezug auf die Operation ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko. Die HR betrug 0,08 (95%-KI: 0,01-0,61) bei einem p-Wert von 0,015. Radiatio und Chemotherapie erreichten auch in der multivariablen Auswertung keine signifikanten Werte.

Tabelle 76 Univariable und multivariable Analyse zu den Rezidivraten in den Therapiegruppen

	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Univariable Analyse				
Op	,225	1,000		
Op+Rad+CTX	,079	,165	,022	1,235
Op+Rad	,492	,822	,470	1,437
Op+CTX	,471	1,487	,505	4,378
Multivariable Analyse*				
Op	,076	1,000		
Op+Rad+CTX	,015	,076	,010	,607
Op+Rad	,202	,677	,371	1,233
Op+CTX	,956	,968	,305	3,073

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.3.11 Kumulative lokoregionäre Rezidivrate nach Radiotherapiearten (mit Cox-Regression)

Das Auswertekollektiv für die lokoregionären Rezidivraten nach Radiotherapiearten betrug 213 (ein Fall „Radiatio nicht näher bezeichnet“ wurde ausgeschlossen). Es wurden ausschließlich radiotherapierte Patienten (n = 134) und nur hysterektomierte Patienten (n = 79) betrachtet (s. Tab. 77).

Tabelle 77 Patientenzahl und Anzahl der lokoregionären Rezidivereignisse in den Radiotherapiearten

Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Tele- und Brachytherapie	46	4
Brachytherapie	76	5
Teletherapie	12	1
nein/kA	79	11
Gesamt	213	21

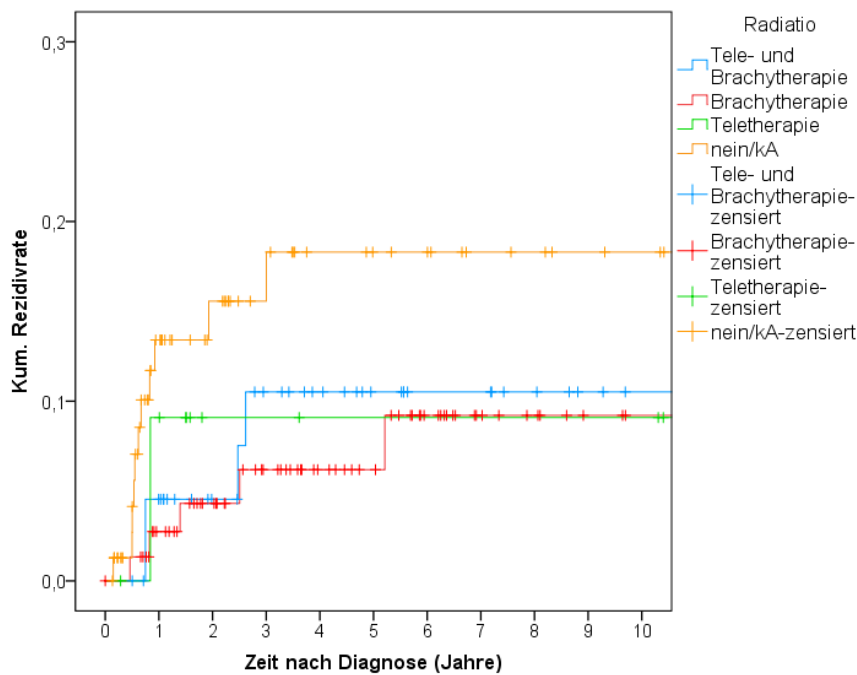


Abbildung 36 Kumulierte lokoregionäre Rezidivraten der Radiotherapiearten

Die niedrigste lokoregionäre 3-Jahres-Rezidivrate der Radiotherapiearten zeigte die Brachytherapie mit 6,5%. Teletherapie und Tele- und Brachytherapie lagen bei rund 10% (9,1 bzw. 10,5%). Am ungünstigsten war die Rate bei den nur Operierten mit 15,6%.

Bei den 10-Jahres-Raten stieg der Wert der Brachytherapie auf 9,2% und lag somit im Bereich der Werte für Teletherapie (9,1%) und Tele-und Brachytherapie (10,5%).

Die 5-Jahres-Raten sind in Tabelle 78 zu finden.

Tabelle 78 Lokoregionäre 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten nach Radiotherapiearten

Radiatio	Rezidivraten in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Tele- und Brachytherapie	10,5	10,5	10,5
Brachytherapie	6,2	6,2	9,2
Teletherapie	9,1	9,1	9,1
nein/kA	15,6	18,3	18,3

Im Log-Rank-Test wies die Brachytherapie, im Vergleich zur alleinigen Operation, einen knapp über der Signifikanzgrenze liegenden p-Wert von 0,053 auf. Es war somit ein Trend zu erkennen, dass die Brachytherapie eine geringere lokoregionäre Rezidivrate aufzeigte.

Der Vergleich Brachytherapie vs. Tele- und Brachytherapie ergab einen p-Wert von 0,686 und Brachytherapie vs. Teletherapie erreichte 0,737. Aus diesem Grund konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Therapien festgestellt werden (s. Tab. 79 und Abb. 36).

Tabelle 79 Log-Rank-Test zu den lokoregionären Rezidivraten in den Radiotherapiearten

	Tele- und Brachytherapie	Brachytherapie	Teletherapie	nein/kA
Radiatio	p	p	p	p
Tele- und Brachytherapie		,686	,889	,190
Brachytherapie	,686		,737	,053
Teletherapie	,889	,737		,539
nein/kA	,190	,053	,539	

Univariable und multivariable Analyse:

Die Ergebnisse der univariablen Analyse lieferten, wie im Log-Rank-Test bereits beschrieben, eine knapp nicht signifikante HR von 2,80 für die alleinige Op, verglichen mit der Brachytherapie (95%-KI: 0,97-8,05; $p = 0,057$).

In der multivariablen Analyse wurde eine HR von 2,38 bei $p = 0,139$ für nur Operation vs. Brachytherapie berechnet. Somit war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse zeigten die Brachytherapie vs. Teletherapie und Brachytherapie vs. Tele- und Brachytherapie keine signifikanten HRs (s. Tab. 80).

Tabelle 80 Univariable und multivariable Analyse zu den lokoregionären Rezidivraten in den Radiotherapiegruppen

	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Univariable Analyse				
Brachytherapie	,233	1,000		
Tele- und Brachytherapie	,690	1,307	,351	4,867
Teletherapie	,729	1,462	,171	12,529
nein/kA	,057	2,791	,968	8,046
Multivariable Analyse*				
Brachytherapie	,146	1,000		
Tele- und Brachytherapie	,634	,713	,178	2,863
Teletherapie	,672	,611	,062	5,980
nein/kA	,139	2,384	,755	7,534

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.4 Rezidivfreies Überleben nach Prognosefaktoren und Therapie der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA

4.4.1 Rezidivfreies Überleben gesamt

Das mediane rezidivfreie Überleben der R0-resezierten Patienten ($n = 244$) belief sich auf 9,7 Jahre, wobei im gesamten Beobachtungszeitraum 110 Ereignisse, also Tod oder Rezidiv, festgestellt wurden (s. Abb. 37).

Die rezidivfreie Überlebensrate betrug für 3 Jahre 63,2%, für 5 Jahre 53,7% und für 10 Jahre 49,1%.

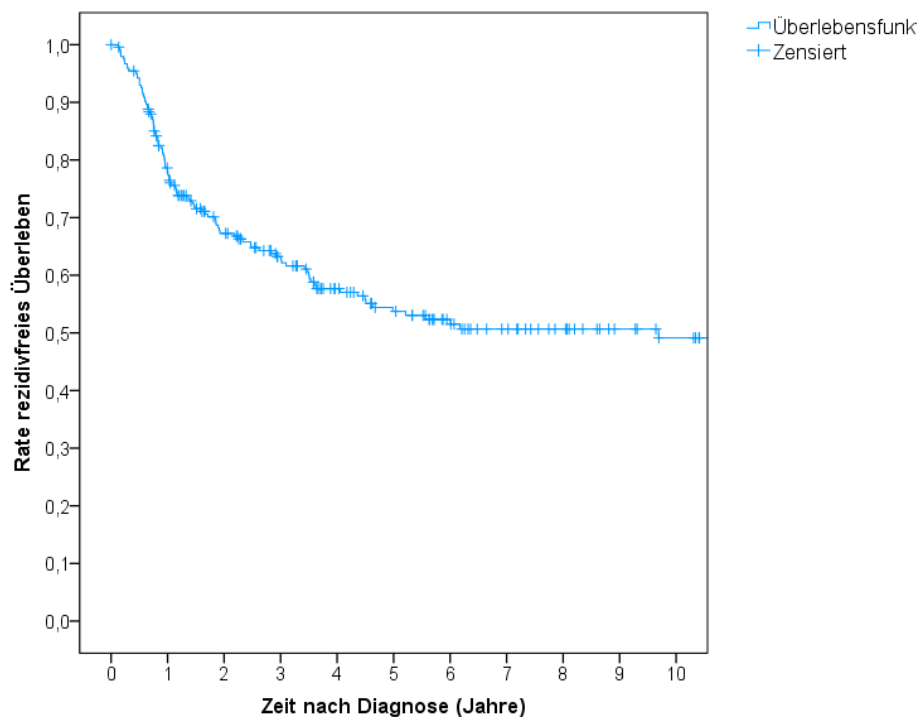


Abbildung 37 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der hysterektomierten Patienten

4.4.2 Rezidivfreies Überleben in den 4 Altersgruppen

Die Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Altersgruppen sind in Tabelle 81 zur Übersicht dargestellt.

Tabelle 81 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Altersgruppen

Alter	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
< 60	41	8
60 - 69	90	35
70 - 79	88	50
80 +	25	17
Gesamt	244	110

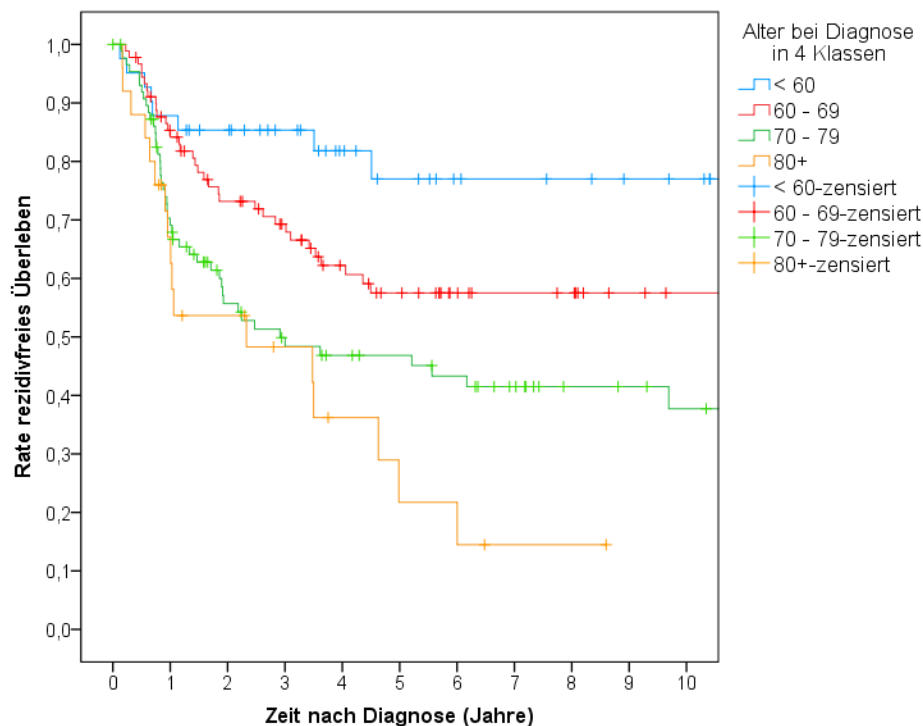


Abbildung 38 Kumuliertes rezidivfreies Überleben in den Altersgruppen

Die Raten zum rezidivfreien Überleben zeigten, dass mit steigendem Alter die Todes- und Rezidivereignisse zunahmen (s. Abb. 38). Bei den 5-Jahres-Raten betrug der Wert 77,0% für die Gruppe < 60, 57,5% für 60 - 69 Jahre, 46,8% für 70 - 79 Jahre und 21,7% für die über 80-Jährigen (3- und 10-Jahres-Raten s. Tab. 82).

Tabelle 82 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach Alter

Alter	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
< 60	85,4	77,0	77,0
60 - 69	69,3	57,5	57,5
70 - 79	49,9	46,8	37,7
80 +	48,3	21,7	-

Im Log-Rank-Test stellte sich heraus, dass die Altersgruppen < 60 im Vergleich mit 60 - 69 und 70 - 79 im Vergleich mit über 80 jeweils keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben aufwiesen. Alle anderen Altersgruppen im Vergleich zeigten signifikante Unterschiede (s. Tab. 83 und Abb. 38).

Tabelle 83 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Altersgruppen

	< 60	60 - 69	70 - 79	80 +
Alter	p	p	p	p
< 60		,063	,000	,000
60 - 69	,063		,005	,001
70 - 79	,000	,005		,136
80 +	,000	,001	,136	

4.4.3 Rezidivfreies Überleben in den Histologiegruppen

Die Patientenzahl und Anzahl der Todes- oder Rezidivereignisse in den Histologiegruppen sind in Tabelle 84 zusammengefasst.

Bezüglich des medianen rezidivfreien Überlebens zeigte sich bei Typ-1-Tumoren (14,4 Jahre) sowie Adenokarzinomen o.n.A. (14,5 Jahre) mit über 14 Jahren die beste Prognose. Bei Typ-2-Karzinomen ergab sich ein Median von 4,4 Jahren und für Karzinosarkome 1,5 Jahre.

Tabelle 84 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Histologiegruppen

Histologie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane rezidivfreie Überlebenszeit (Jahre)
Typ-1	148	61	14,4
Karzinosarkom	27	15	1,5
Typ-2	58	29	4,4
Adeno-Ca onA	11	5	14,5
Gesamt	244	110	

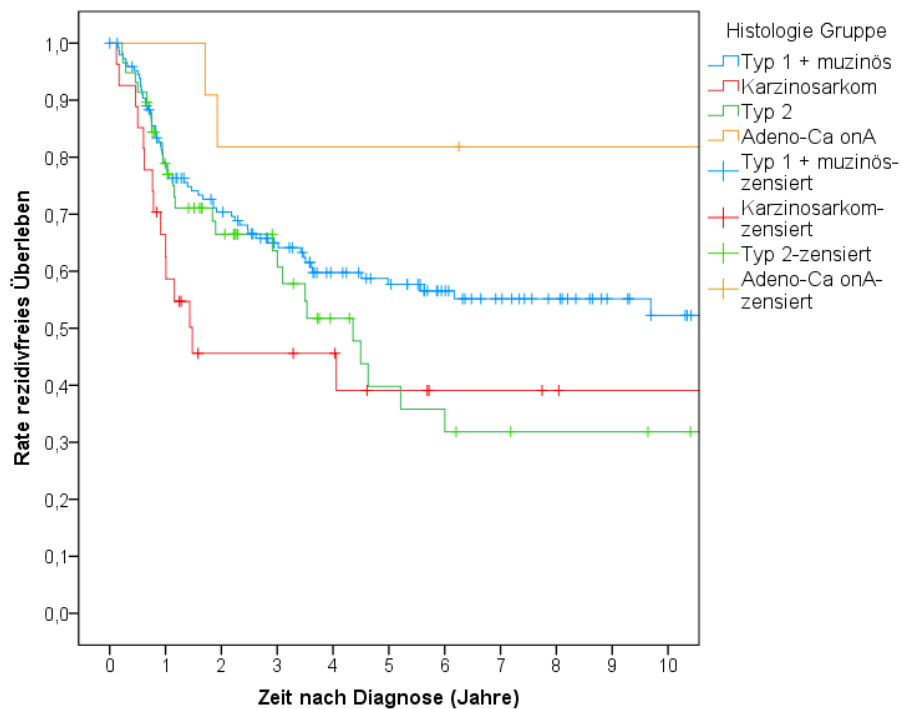


Abbildung 39 Kumuliertes rezidivfreies Überleben in den Histologiegruppen

Die 3-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben waren für Typ-1- sowie für Typ-2-Tumore ähnlich hoch mit 65,0 bzw. 63,4%. Eine ungünstigere 3-Jahres-Rate wiesen die Karzinosarkome mit 45,6% auf.

Bei den 10-Jahres-Raten sank der Wert für Typ-1-Tumore um etwas mehr als 12 Prozentpunkte auf 52,3%. Hingegen bei den Typ-2-Tumoren halbierte sich die Rate innerhalb von 7 Jahren auf 31,6%. Die 10-Jahres-Rate der Karzinosarkome betrug 39,1% (s. Tab. 85).

Die 3-, 5- und 10-Jahres-Rate der Adenokarzinomen o.n.A. lag jeweils bei 81,8%.

Tabelle 85 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach Histologie

Histologie	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ-1	65,0	57,7	52,3
Karzinosarkom	45,6	39,1	39,1
Typ-2	63,6	39,8	31,8
Adeno-Ca onA	81,8	81,8	81,8

Im Log-Rank-Test und der Kaplan-Meier-Analyse wurde ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben der Karzinosarkome, verglichen mit den Typ-1-Tumoren ($p = 0,047$) und den Adenokarzinomen o.n.A. ($p = 0,041$), herausgefunden. Ein signifikanter Unterschied zu Typ-2 konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,464$).

Typ-2-Tumore wiesen, im Vergleich zu Adenokarzinomen o.n.A., eine signifikant ungünstigere Prognose bezüglich des rezidivfreien Überlebens auf als Adenokarzinome o.n.A. ($p = 0,014$). Ein signifikanter Unterschied zwischen Typ-2- und Typ-1-Karzinomen konnte im Log-Rank-Test nicht gezeigt werden ($p = 0,091$). In der Kaplan-Meier-Kurve ist jedoch zu sehen, dass länger als 5 Jahren nach Diagnose die Rate zum rezidivfreien Überleben bei den Typ-2-Tumoren deutlich niedriger war als jene der Typ-1-Karzinome (s. Tab. 86 und Abb. 39).

Tabelle 86 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Histologiegruppen

	Typ-1	Karzinosaom	Typ-2	Adeno-Ca onA
Histologie	p	p	p	p
Typ-1		,047	,091	,306
Karzinosaom	,047		,464	,041
Typ-2	,091	,464		,014
Adeno-Ca onA	,306	,041	,014	

4.4.4 Rezidivfreies Überleben in den FIGO-Stadien

In Bezug auf die Patientenanzahl zur Auswertung des rezidivfreien Überlebens in den FIGO-Stadien ist anzumerken, dass die Hälfte der 244 Patienten zu Stadium I ($n = 128$) zählte. Die weiteren Patientenzahlen und Tod- oder Rezidivereignisse beinhaltet Tabelle 87.

Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit betrug im Stadium II 11,9 Jahre. Deutlich kürzere Zeiten zeigten Stadium III mit 1,9 Jahren und keine Angabe mit 1,8 Jahren im Median. Der Median für Stadium I konnte nicht geschätzt werden.

Tabelle 87 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane rezidivfreie Überlebenszeit (Jahre)
I	128	42	-
II	22	7	11,9
III	60	33	1,9
kA	34	28	1,8
Gesamt	244	110	

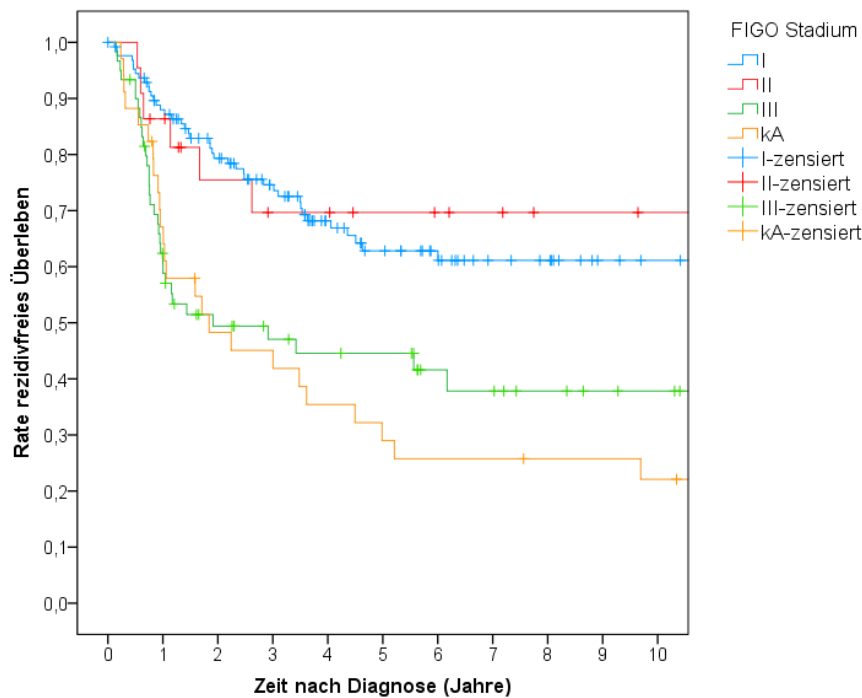


Abbildung 40 Kumuliertes rezidivfreies Überleben in den FIGO-Stadien

Die 3-, 5-, und 10-Jahres-Raten zeigten, dass FIGO-Stadium I und II jeweils nur gering unterschiedliche Werte aufwiesen. Bei den 3-Jahres-Raten lag Stadium I bei 74,6% (5 Jahre: 62,8%) und Stadium II bei 69,7% (5 Jahre: 69,7%). Hingegen wurden bei Stadium III Raten von über 20% niedriger als im Stadium I und II festgestellt. Die 3-Jahres-Rate betrug 47,0% (5 Jahre: 44,6%). Für keine Angabe lagen die ungünstigsten Werte zum rezidivfreien Überleben vor (3 Jahre: 45,1%, 5 Jahre: 29,0%). Die 10-Jahres-Raten sind in Tabelle 88 zu finden.

Tabelle 88 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach FIGO-Stadien

FIGO-Stadium	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
I	74,6	62,8	61,1
II	69,7	69,7	69,7
III	47,0	44,6	37,8
kA	45,1	29,0	22,1

Im Log-Rank-Test ergab sich ein hochsignifikant bzw. signifikant besseres rezidivfreies Überleben für Stadium I ($p < 0,001$) und II ($p = 0,044$), im Vergleich zu Stadium III (s. Abb. 40). Stadium I zeigte hingegen, im Vergleich zu Stadium II, keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,969$).

Die p-Werte für keine Angabe sind in Tabelle 89 angeführt.

Tabelle 89 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den FIGO-Stadien

	I	II	III	kA
FIGO-Stadium	p	p	p	p
I		,969	,000	,000
II	,969		,044	,010
III	,000	,044		,438
kA	,000	,010	,438	

4.4.5 Multivariable Cox-Regression des rezidivfreien Überleben für Alter, Histologie und FIGO-Stadium

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse wurde bezüglich der Analyse zum Diagnosealter ein annähernd dreifach erhöhtes Risiko für 70–79-Jährige bzw. eine fünffach erhöhte Rate für über 80-Jährige gegenüber unter 60-Jährigen, ein Todes- oder Rezidivereignis zu erleiden festgestellt. Für 70–79-Jährige war die HR von 3,38 (95%-KI: 1,57-7,28; $p = 0,002$) signifikant und für über 80-Jährige war die HR von 4,91 (95%-KI: 2,06-11,70; $p < 0,001$) hochsignifikant. Der Vergleich der Gruppe „60 – 69“ mit „< 60“ zeigte keine signifikante HR.

Die Analyse der Histologiegruppen lieferte ein erhöhtes Sterberisiko mit einer signifikanten HR von 2,02 (95%-KI: 1,11-3,68; $p = 0,022$) bei den Karzinosarkomen, verglichen mit den Typ-1-Tumoren. Typ-2-Karzinome und Adenokarzinome o.n.A. wiesen keine signifikanten Unterschiede der HRs, im Vergleich zur Gruppe Typ-1, auf. Typ-2-, verglichen mit Typ-1-Karzinomen, ergaben eine nicht signifikante HR von 1,15.

In Bezug auf die FIGO-Stadien erreichten Stadium III (HR: 2,32; 95%-KI: 1,45-3,70; $p < 0,001$) und keine Angabe (HR: 2,19; 95%-KI: 1,32-3,62; $p = 0,002$) gegenüber der Referenzgruppe Stadium I eine hochsignifikant bzw. signifikant 2-fach erhöhte HR (s. Tab. 90).

Tabelle 90 Multivariable Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überlebens zu Histologie, Alter und FIGO-Stadium

			95,0%-Konfidenzintervall	
	p	HR	Untere	Obere
Alter bei Diagnose*:				
< 60	,000	1,000		
60 - 69	,146	1,786	,817	3,904
70 - 79	,002	3,379	1,569	7,276
80 +	,000	4,906	2,056	11,704
Histologiegruppe*:				
Typ-1	,030	1,000		
Karzinom	,022	2,018	1,106	3,680
Typ-2	,121	1,431	,910	2,248
Adeno-Ca onA	,217	,549	,212	1,422
FIGO-Stadium*:				
I	,001	1,000		
II	,734	1,152	,510	2,598
III	,000	2,319	1,454	3,698
kA	,002	2,188	1,322	3,622

*adjustiert jeweils für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium

4.4.6 Rezidivfreies Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit multivariabler Cox-Regression)

Von den 244 Patienten des Analysekollektivs entfiel der Großteil der Patienten auf die Gruppe der systematischen Lymphonodektomie (n = 114). Die Gruppe der untersuchten LK ohne Angabe zur Anzahl zählte hingegen nur 11 Patienten. Die Gruppen „1 - 24 Lymphknoten“ und „Lymphknoten untersucht nein/keine Angabe“ sowie die Todes- und Rezidivereignisse sind in Tabelle 91 dargestellt.

Das mediane rezidivfreie Überleben ergab für die Gruppe mit Lymphknotensampling 11,9 Jahre, für die Gruppe der „untersuchten Lymphknoten ohne Anzahl“ 6,2 Jahre und für die Gruppe der „nicht untersuchten Lymphknoten/keine Angabe“ 2,2 Jahre. Der Median für die Gruppe der „über 25 untersuchte Lymphknoten“ konnte nicht berechnet werden.

Tabelle 91 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Untersuchte Lymphknoten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane rezidivfreie Überlebenszeit (Jahre)
1 - 24	53	25	11,9
25+	114	31	-
LK untersucht ja ohne Anzahl	11	6	6,2
LK untersucht nein/kA	66	48	2,2
Gesamt	244	110	

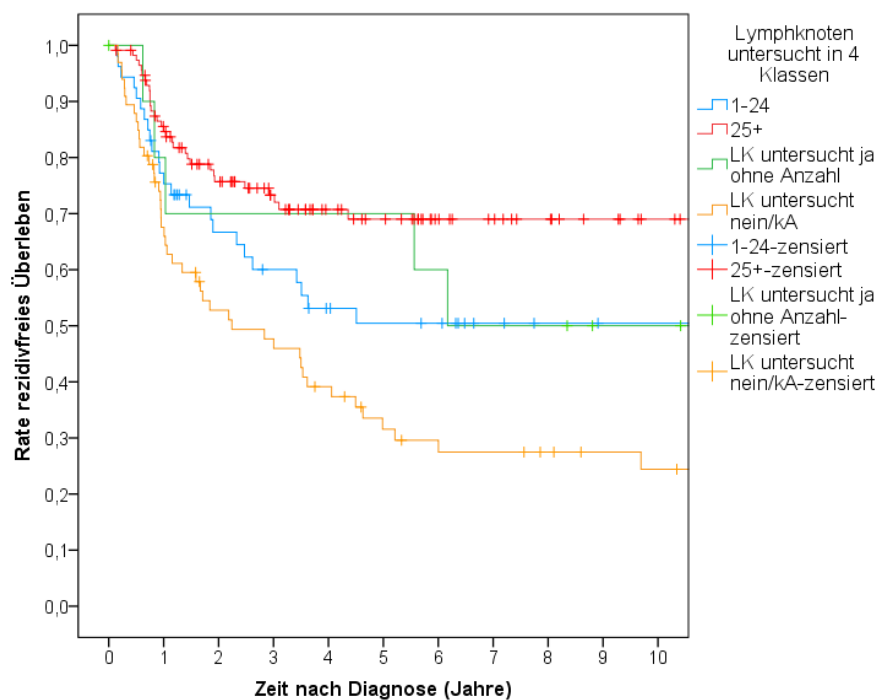


Abbildung 41 Kumuliertes rezidivfreies Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Die 3-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben wiesen für die Gruppen „25+“ (73,3%) und „LK untersucht ohne Anzahl“ (70,0%) ähnliche Werte auf. Die Gruppe der „1 - 24 untersuchten LK“ erreichte 60,0% und die Gruppe „nicht untersuchte LK/keine Angabe“ 47,7%.

Bei den 10-Jahres-Raten zeigten die Patienten mit mehr als 25 untersuchten LKs eine nahezu 20%-Punkte (69,0%) günstigere Rate als die anderen Lymphknotengruppen. Die Gruppen „1 - 24“ (50,4%) und „LK untersucht ohne Anzahl“ (50,0%) lagen bei rund 50%. Die eindeutig niedrigste 10-Jahres-Rate von 24,4% wurde bei den Patienten mit nicht untersuchten LK/keine Angabe festgestellt.

Die 5-Jahres-Raten sind in Tabelle 92 zusammengefasst.

Tabelle 92 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
1 - 24	60,0	50,4	50,4
25+	73,3	69,0	69,0
LK untersucht: ja ohne Anzahl	70,0	70,0	50,0
LK untersucht: nein/kA	47,7	31,6	24,4

Im Log-Rank-Test ergab sich für Patienten mit 1 - 24 untersuchten Lymphknoten ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben, verglichen mit mehr als 25 untersuchten Lymphknoten ($p = 0,032$). Hingegen, verglichen mit den nicht untersuchten LK/keine Angabe, zeigte die Gruppe 1 - 24 eine günstigere Prognose ($p = 0,018$).

Zusätzlich erreichte die Gruppe mit systematischer Lymphonodektomie ein hochsignifikant besseres rezidivfreies Überleben, im Vergleich zu den nicht untersuchten LK/keine Angabe ($p < 0,001$) (s. Tab. 93 und Abb. 41).

Tabelle 93 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

untersuchte Lymphknoten	1 - 24	25+	LK untersucht: ja ohne Anzahl	LK untersucht: nein/kA
	p	p	p	p
1 - 24		,032	,872	,018
25+	,032		,159	,000
LK untersucht: ja ohne Anzahl	,872	,159		,198
LK untersucht: nein/kA	,018	,000	,198	

Multivariable Analyse:

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnte der signifikante Unterschied zwischen den Therapieformen „25+ untersuchte LK“ (HR: 0,62; 95%-KI: 0,36-1,09; $p = 0,095$), verglichen mit „1 - 24 untersuchten LK“, nicht bestätigt werden, war aber als Tendenz noch vorhanden.

Eine knapp nicht signifikante HR von 1,78 (95%-KI: 0,98-3,24; $p = 0,058$) lieferte der Vergleich der nicht untersuchten LK/keine Angabe mit der Referenzgruppe 1 - 24 (s. Tab 94).

Tabelle 94 Multivariable Analyse zum rezidivfreien Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
1 - 24	,007	1,000		
25+	,095	,622	,356	1,086
LK untersucht ja ohne Anzahl	,264	,579	,222	1,510
LK untersucht nein/kA	,058	1,782	,980	3,241

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe, FIGO-Stadium und Therapieart (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.4.7 Rezidivfreies Überleben in den Therapiearten (mit Cox-Regression)

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug für radiotherapierte Patienten 11,5 Jahre und für nur operierte Patienten 2,5 Jahre (s. Abb. 42).

Tabelle 95 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Therapiearten

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane rezidivfreie Überlebenszeit (Jahre)
Op+Rad+CTX	20	1	-
Op+Rad	135	55	11,5
Op+CTX	10	4	-
Op	79	50	2,5
Gesamt	244	110	

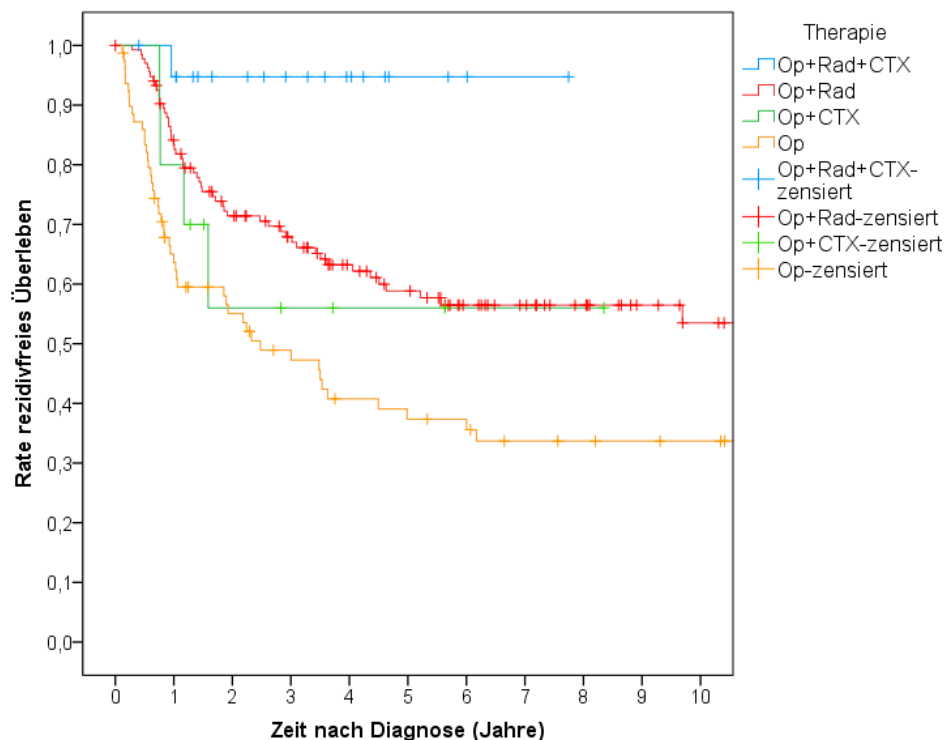


Abbildung 42 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA

Die Raten zum rezidivfreien Überleben lassen erkennen, dass die Radiochemotherapie die mit Abstand beste Prognose lieferte. 94,7% betrug hierfür die 3-Jahres-Rate (5 Jahre 94,7%) im Gegensatz zu 67,9% (5 Jahre 58,8%) bei der Radiatio, 56,0% (5 Jahre 56,0%) bei der Chemotherapie und 48,9% (5 Jahre 37,4%) bei der alleinigen Operation (s. Tab. 96).

Tabelle 96 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Therapiearten

Therapie	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Op+Rad+CTX	94,7	94,7	-
Op+Rad	67,9	58,8	53,5
Op+CTX	56,0	56,0	-
Op	48,9	37,4	33,7

Im Log-Rank-Test wies sowohl die Radiochemotherapie ($p < 0,001$) als auch die Radiotherapie ($p = 0,001$) ein längeres rezidivfreies Überleben auf als die Operation (s. Tab. 97 und Abb. 42). Die Chemotherapie hingegen erreichte keine Signifikanz mit einem p-Wert von 0,358.

Wie bereits in Abb. 42 zu erkennen, zeigte die Kurve der Radiochemotherapie ein besseres rezidivfreies Überleben, verglichen mit den anderen Therapien. Dies bestätigte sich in den signifikanten p-Werten des Log-Rank-Tests. Die Radiatio wies, im Vergleich zur Radiochemotherapie, einen p-Wert von 0,020, die Chemotherapie einen p-Wert von 0,018 und die Operation einen p-Wert von <0,001 auf.

Tabelle 97 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Therapiearten

	Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
Therapie	p	p	p	p
Op+Rad+CTX		,020	,018	< ,001
Op+Rad	,020		,667	,001
Op+CTX	,018	,667		,358
Op	< ,001	,001	,358	

Univariable und multivariable Analyse:

Die Cox-Regressionsanalysen lieferten für die univariable als auch für die multivariable Auswertung nahezu idente Ergebnisse (s. Tab. 98). In der multivariablen Analyse zeigte sich eine signifikant niedrigere HR von 0,06 (95%-KI: 0,01-0,44; p = 0,008) für die Radiochemotherapie, im Vergleich zur Referenzgruppe Operation. Mit einem p-Wert von 0,007 wies die Radiatio ebenfalls eine signifikante HR von 0,56 (95%-KI: 0,37-0,85) auf. Ein nicht signifikantes Ergebnis lieferte die Chemotherapie (HR: 0,65; 95%-KI: 0,22-1,91; p = 0,434).

Tabelle 98 Univariable und multivariable Analyse zum rezidivfreien Überleben in den Therapiegruppen

			95,0 %Konfidenzintervall	
	p	HR	Untere	Obere
Univariable Analyse				
Op	,001	1,000		
Op+Rad+CTX	,008	,068	,009	,495
Op+Rad	,001	,514	,350	,755
Op+CTX	,365	,624	,225	1,733
Multivariable Analyse*				
Op	,004	1,000		
Op+Rad+CTX	,006	,058	,008	,436
Op+Rad	,007	,559	,367	,852
Op+CTX	,434	,651	,222	1,908

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.4.8 Rezidivfreies Überleben in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

Im Folgenden wurden die unterschiedlichen Therapieformen geschichtet nach den FIGO-Stadien I - III analysiert, wobei die Gruppe keine Angabe nicht näher betrachtet wurde. Tabelle 99 gibt einen Überblick über die Patientenzahl und die Todes- und Rezidivereignisse. Zu bedenken sind die teilweise niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen, die sich durch die Schichtung ergaben.

Tabelle 99 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	Op+Rad+CTX	7	0
	Op+Rad	79	22
	Op+CTX	3	0
	Op	39	20
	Gesamt	128	42
II	Op+Rad+CTX	5	0
	Op+Rad	14	6
	Op	3	1
	Gesamt	22	7
III	Op+Rad+CTX	8	1
	Op+Rad	30	16
	Op+CTX	6	3
	Op	16	13
	Gesamt	60	33
kA	Op+Rad	12	11
	Op+CTX	1	1
	Op	21	16
	Gesamt	34	28
Gesamt	Gesamt	244	110

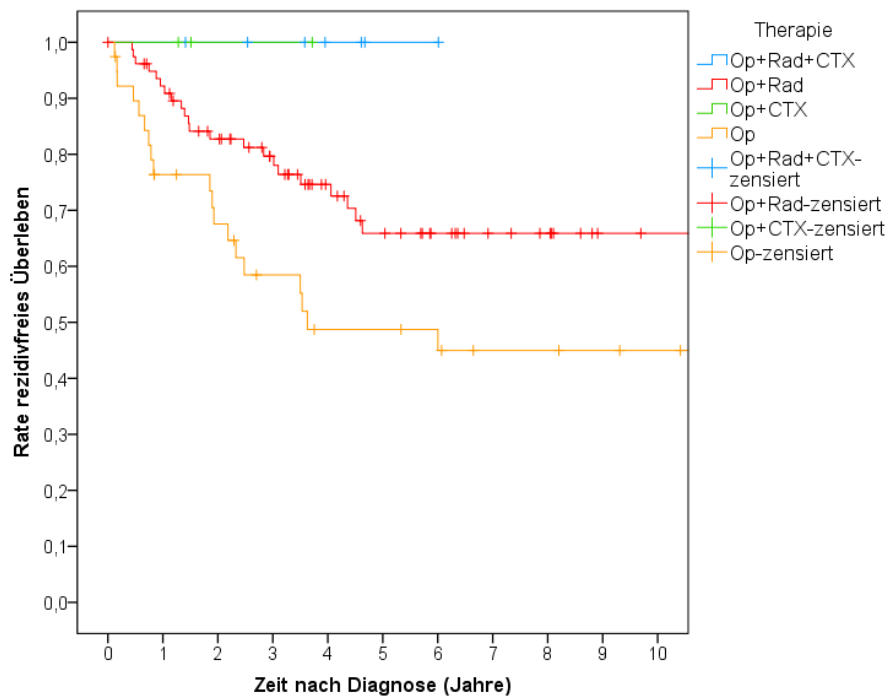


Abbildung 43 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium I

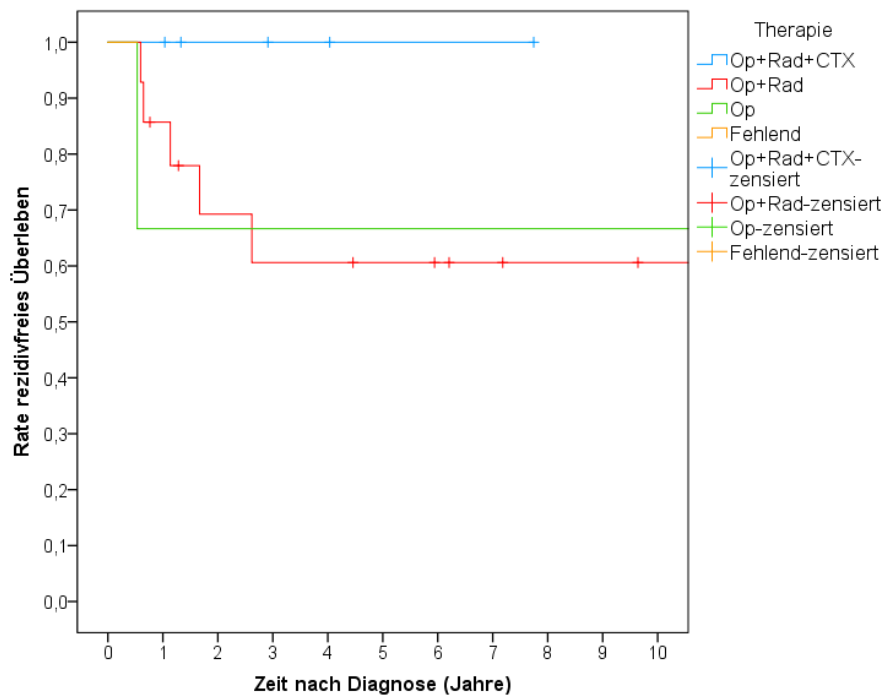


Abbildung 44 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium II

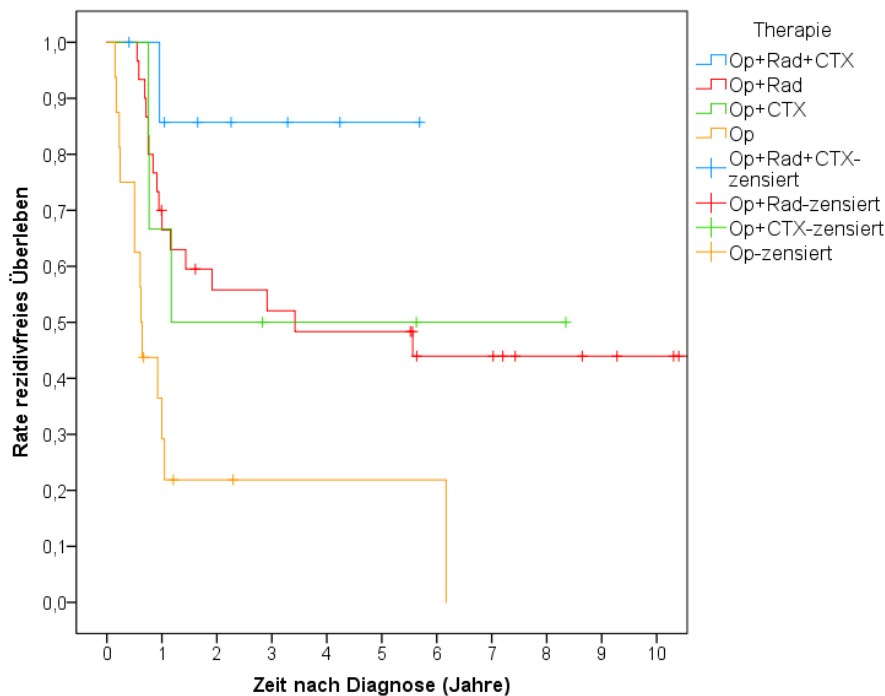


Abbildung 45 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium III

Die 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben wurden zur Übersicht in Tabelle 100 dargestellt.

Bezüglich der 3-Jahres-Rate im Stadium I zeigte die Radiochemotherapie mit 100% den besten Wert. Über 20 bzw. 40 Prozentpunkte schlechter schnitten die Radiatio (79,7%) bzw. die alleinige Op (58,5%) im Vergleich ab. Die Beobachtungszeit war für die Feststellung der 3-Jahres-Rate der Chemotherapie zu gering.

Ebenfalls die günstigste Prognose mit einer 3-Jahres-Rate von 100% wiesen Radiochemotherapierte im Stadium II auf. 66,7% erreichte die alleinige Op und 60,6% die Radiatio.

Im Stadium III wurde eine Rate von 85,7% für die Radiochemotherapie berechnet, gefolgt von nahezu gleichen Werten für die Radiatio mit 52,1% und die Chemotherapie mit 50,0%. Am ungünstigsten schnitt die alleinige Operation mit 21,9% ab.

Somit wies die Radiochemotherapie in den Stadien I - III jeweils die günstigste 3-Jahres-Rate unter den Therapiearten auf.

Tabelle 100 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Therapie	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
I	Op+Rad+CTX	100	-	-
	Op+Rad	79,7	65,9	65,9
	Op+CTX	-	-	-
	Op	58,5	48,7	45,0
II	Op+Rad+CTX	100	-	-
	Op+Rad	60,6	60,6	60,6
	Op	66,7	66,7	66,7
III	Op+Rad+CTX	85,7	85,7	-
	Op+Rad	52,1	48,3	43,9
	Op+CTX	50,0	50,0	-
	Op	21,9	21,9	-

Im Stadium I lieferte der Vergleich der Therapiearten mittels Log-Rank-Test ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ($p = 0,038$) für die Radiochemotherapie, im Vergleich zur alleinigen Op. Ebenfalls signifikant ($p = 0,011$) war der Vergleich der Radiatio mit der alleinigen Operation, wobei die Radiatio die günstigere Prognose zeigte. Die Vergleiche der anderen Therapieformen untereinander wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Für Stadium II konnten keine signifikanten p-Werte festgestellt werden. Die Radiochemotherapie bzw. Radiatio, verglichen mit der Hysterektomie, lieferte nicht signifikante p-Werte von 0,197 bzw. 0,765.

Für die Radiochemotherapie ergab sich ein Vorteil für das rezidivfreie Überleben mit $p = 0,007$ und für die Radiatio mit $p = 0,001$ jeweils im Vergleich zur Op. Auch im Stadium III blieben die weiteren p-Werte des Log-Rank-Tests nicht-signifikant (s. Tab. 101 und Abb. 43 - 45).

Tabelle 101 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO- Stadium	Therapie	Therapie			
		Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
		p	p	p	p
I	Op+Rad+CTX		,144	-	,038
	Op+Rad	,144		,450	,011
	Op+CTX	-	,450		,267
	Op	,038	,011	,267	
II	Op+Rad+CTX		,178		,197
	Op+Rad	,178			,765
	Op	,197	,765		
III	Op+Rad+CTX		,143	,182	,007
	Op+Rad	,143		,946	,001
	Op+CTX	,182	,946		,076
	Op	,007	,001	,076	

4.4.9 Rezidivfreies Überleben in den Therapiearten geschichtet nach Histologie

Tabelle 102 stellt Patientenanzahl sowie Rezidiv- und Todesereignisse der Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen dar. Für die folgenden Analysen ist wieder die geringe Fallzahl in einigen Gruppen zu beachten. Zudem wurde die Gruppe „Adenokarzinom o.n.A.“ nicht eingehender analysiert.

Tabelle 102 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Therapiearten geschichtet nach Histologie

Histologiegruppe	Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
Typ-1	Op+Rad+CTX	8	1
	Op+Rad	89	28
	Op+CTX	5	2
	Op	46	30
	Gesamt	148	61
Karzinosarkom	Op+Rad+CTX	5	0
	Op+Rad	9	7
	Op+CTX	2	1
	Op	11	7
	Gesamt	27	15
Typ-2	Op+Rad+CTX	7	0
	Op+Rad	31	17
	Op+CTX	3	1
	Op	17	11
	Gesamt	58	29
Adeno-Ca onA	Op+Rad	6	3
	Op	5	2
	Gesamt	11	5
Gesamt	Gesamt	244	110

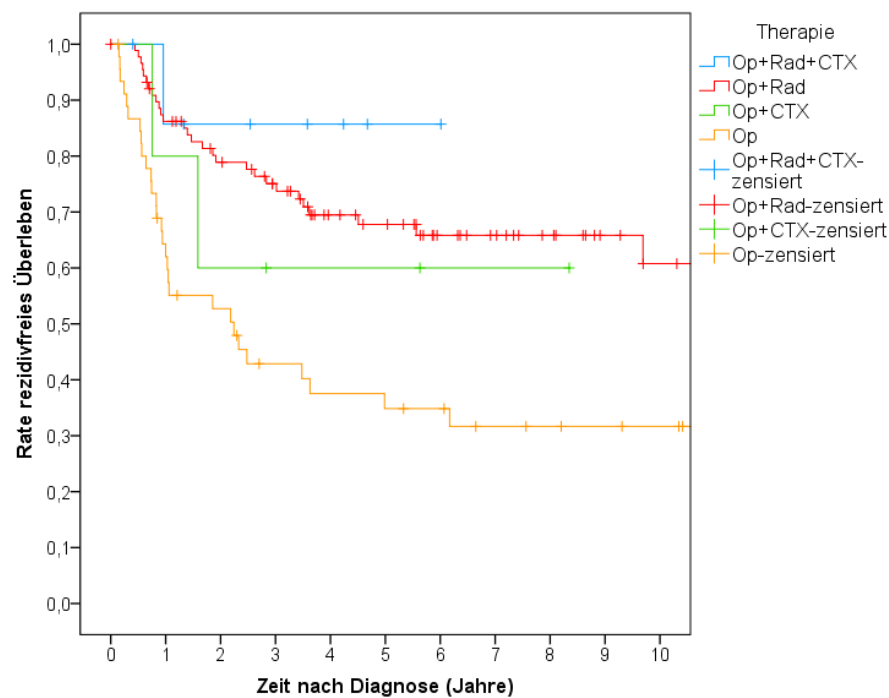


Abbildung 46 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten für die Typ-1-Karzinome

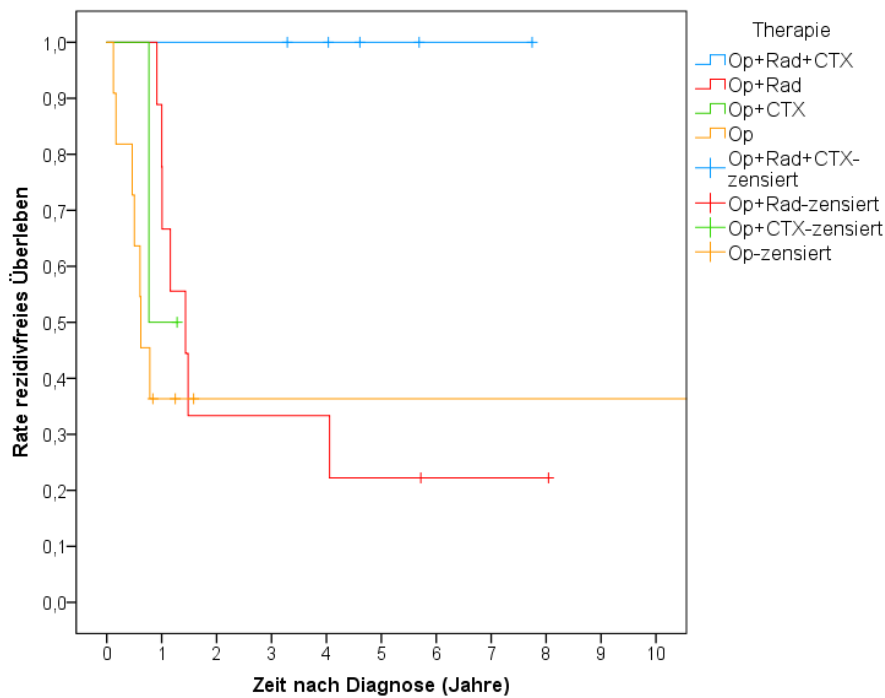


Abbildung 47 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten für die Karzinosarkome

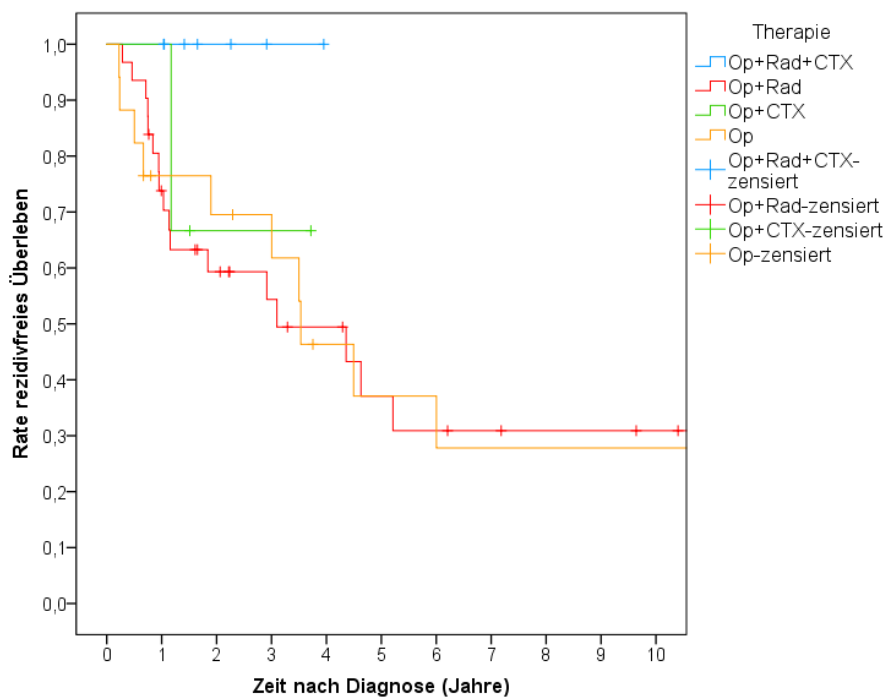


Abbildung 48 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten für die Typ-2-Karzinome

Die 3-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Typ-1-Tumore wiesen für radiochemotherapierte Patienten 85,7% auf, wohingegen die Radiotherapierten 75,1% und die Chemotherapierten 60,0% erreichten. Mit 42,9% wiesen die alleinig hysterektomierten Patienten die ungünstigste Rate auf.

Bei den Karzinosarkomen erreichte die Radiochemotherapie mit einer 3-Jahres-Rate von 100% einen nahezu dreimal höheren Wert als die anderen Therapien. Die Radiatio lieferte 33,3% und die alleinige Op 36,4%. Für die Chemotherapie konnten keine Werte berechnet werden.

Typ-2-Karzinome zeigten, im Gegensatz zu den Typ-1 und Karzinosarkomen, die beste 3-Jahres-Rate bei der alleinigen Operation mit 69,5%. Eine nur wenige Prozentpunkte schlechtere Rate wiesen die Chemotherapierten mit 66,7% auf. Die Radiatio erreichte 54,4% und die Werte der Radiochemotherapie konnten nicht berechnet werden.

5- und 10-Jahres-Raten können in Tabelle 103 nachgelesen werden.

Tabelle 103 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Therapiearten geschichtet nach Histologie

Histologie	Therapie	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Typ1	Op+Rad+CTX	85,7	85,7	-
	Op+Rad	75,1	67,8	60,8
	Op+CTX	60,0	60,0	-
	Op	42,9	34,8	31,7
Karzinosarkom	Op+Rad+CTX	100	100	-
	Op+Rad	33,3	22,2	-
	Op+CTX	-	-	-
	Op	36,4	36,4	36,4
Typ-2	Op+Rad+CTX	-	-	-
	Op+Rad	54,4	37,1	30,9
	Op+CTX	66,7	-	-
	Op	69,5	37,1	27,8

Die Analyse im Log-Rank-Test zeigte, dass vor allem Karzinosarkome von einer Radiochemotherapie profitierten. Es konnte hierbei ein signifikanter Vorteil des rezidivfreien Überleben der Radiochemotherapie, im Vergleich zur Radiatio ($p = 0,015$) und zur alleinigen Operation ($p = 0,031$), festgestellt werden. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Therapien zeigten sich nicht.

Für Typ-1-Tumore wies die Radiochemotherapie, verglichen mit der alleinigen Op, ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben auf ($p = 0,048$). Zudem erreichte die Radiatio, verglichen mit der Hysterektomie, einen hochsignifikanten Vorteil des rezidivfreien Überlebens ($p < 0,001$).

Bei den Typ-2-Karzinomen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen. Die Radiochemotherapie, verglichen mit der Radiatio, wies einen p-Wert von 0,070 auf und, verglichen mit der alleinigen Op, 0,118 (s. Tab. 104 und Abb. 46 - 48).

Tabelle 104 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Therapiearten geschichtet nach Histologie

		Therapie			
		Op+Rad+CTX	Op+Rad	Op+CTX	Op
Histologiegruppe	Therapie	p	p	p	p
Typ-1	Op+Rad+CTX		,467	,361	,048
	Op+Rad	,467		,624	,000
	Op+CTX	,361	,624		,347
	Op	,048	<,001	,347	
Karzinom	Op+Rad+CTX		,015	,114	,031
	Op+Rad	,015		,653	,328
	Op+CTX	,114	,653		,580
	Op	,031	,328	,580	
Typ-2	Op+Rad+CTX		,070	,197	,118
	Op+Rad	,070		,636	,888
	Op+CTX	,197	,636		,785
	Op	,118	,888	,785	

4.4.10 Rezidivfreies Überleben in den Radiotherapiearten (mit Cox-Regression)

Im folgenden Auswertekapitel wurden ausschließlich radiotherapierte Patienten (n = 134) und nur hysterektomierte Patienten (n = 79) betrachtet (1 Fall „Radiatio nicht näher bezeichnet“ wurde ausgeschlossen) (s. Tab. 77).

Die deutlich längste, mediane, rezidivfreie Überlebenszeit wies die Brachytherapie mit 11,9 Jahren auf. 4,6 Jahre betrug der Median für die Tele- und Brachytherapie. Hingegen erreichte die alleinige Op/keine Angabe in den Analysen nur 2,5 Jahre und die Teletherapie 1,2 Jahre.

Tabelle 105 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Radiotherapiearten

Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Mediane Überlebenszeit (Jahre)
Tele- und Brachytherapie	46	24	4,6
Brachytherapie	76	21	11,9
Teletherapie	12	9	1,2
nein/kA	79	50	2,5
Gesamt	213	104	

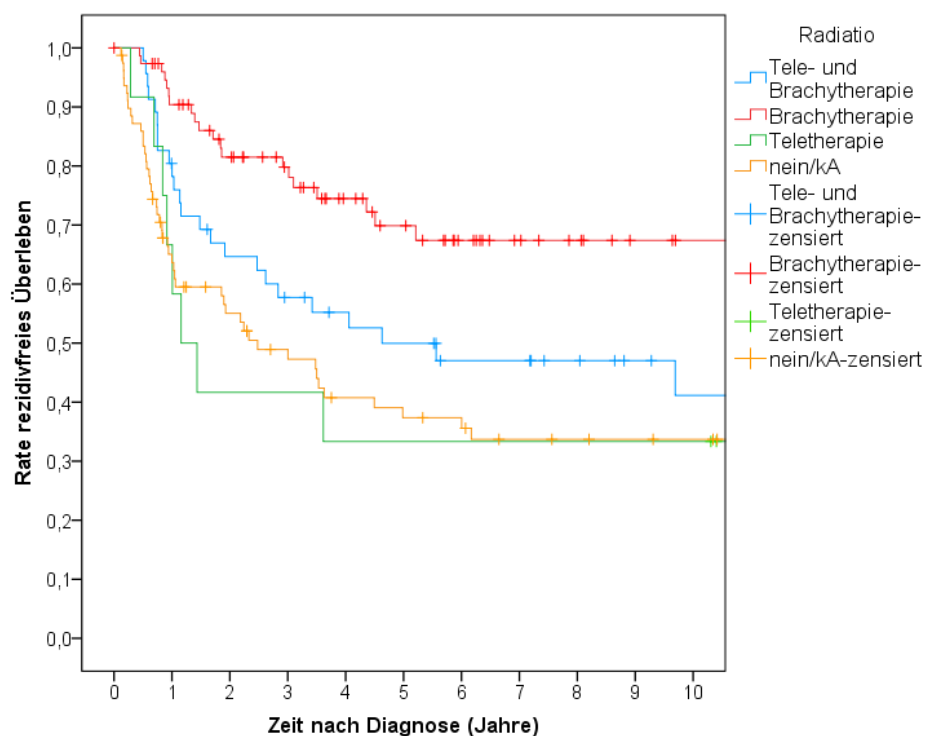


Abbildung 49 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten

Bei den 3-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben wurde ein Wert von 79,8% für die Brachytherapie berechnet, welche somit eine über 20% günstigere Rate aufwies als die kombinierte Tele- und Brachytherapie mit 57,7%. Die alleinige Op/keine Angabe zeigte nach 3 Jahre 48,9% und die Teletherapie 41,7%.

Die 5- und 10-Jahres Rezidivraten sind in Tabelle 106 dargestellt.

Tabelle 106 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten

Radiatio	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Tele- und Brachytherapie	57,7	50,0	41,1
Brachytherapie	79,8	69,9	67,4
Teletherapie	41,7	33,3	33,3
nein/kA	48,9	37,4	33,7

Der Log-Rank-Test lieferte für die Brachytherapie, im Vergleich zur Tele- und Brachytherapie ($p = 0,025$), Teletherapie ($0,002$) und zur alleinigen Op/keine Angabe ($p < 0,001$), ein signifikant bis hochsignifikant günstigeres rezidivfreies Überleben. Alle anderen Therapien wiesen im Vergleich nicht signifikante p-Werte auf (s. Tab. 107 und Abb. 49).

Tabelle 107 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten

	Tele- und Brachytherapie	Brachytherapie	Teletherapie	nein/kA
Radiatio	p	p	p	p
Tele- und Brachytherapie		,025	,195	,086
Brachytherapie	,025		,002	,000
Teletherapie	,195	,002		,766
nein/kA	,086	,000	,766	

Wie bereits das Ergebnis des Log-Rank-Tests zeigte, wiesen ebenso die Ergebnisse in der univariablen Analyse signifikante HRs für die Tele- und Brachytherapie, Teletherapie und alleinigen Op/keine Angabe, verglichen mit der Brachytherapie, auf. Für die Tele- und Brachytherapie betrug die HR 1,90 (95%-KI: 1,06-3,42; $p = 0,032$) für die Teletherapie 3,26 (95%-KI: 1,50-7,13; $p = 0,003$) und für die alleinige Op/keine Angabe 2,94 (95%-KI: 1,76-4,91; $p < 0,001$).

In der multivariablen Analyse wiesen die nur hysterektomierten Patienten eine mehr als doppelte so hohe Sterberate (HR: 2,17; 95%-KI: 1,25-3,78; $p = 0,006$) wie die Brachytherapierten auf. Die Tele- und Brachytherapie lieferte, im Vergleich zur Brachytherapie, eine HR von 1,22 bei $p = 0,543$ und die Teletherapie, im Vergleich zur Brachytherapie, eine HR von 1,79 bei $p = 0,190$ (s. Tab. 108).

Tabelle 108 Univariable und multivariable Analyse zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten

	p	HR	95,0%-Konfidenzintervall	
			Untere	Obere
Univariable Analyse				
Brachytherapie	< ,001	1,000		
Tele- und Brachytherapie	,032	1,901	1,057	3,422
Teletherapie	,003	3,261	1,491	7,132
nein/kA	,000	2,943	1,762	4,914
Multivariable Analyse*				
Brachytherapie	,029	1,000		
Tele- und Brachytherapie	,543	1,216	,647	2,286
Teletherapie	,190	1,793	,749	4,289
nein/kA	,006	2,171	1,248	3,775

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

4.4.11 Rezidivfreies Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

Patientenzahl sowie Todes- und Rezidivereignisse der Radiotherapiearten, geschichtet nach den FIGO-Stadien, sind in Tabelle 109 aufgelistet. Für die weiteren Analysen sind die geringen Fallzahlen in einigen Gruppen zu beachten. Außerdem wurde die Gruppe „keine Angabe“ nicht eingehender analysiert.

Tabelle 109 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse
I	Tele- und Brachytherapie	16	8
	Brachytherapie	61	13
	Teletherapie	2	1
	nein/kA	39	20
	Gesamt	118	42
II	Tele- und Brachytherapie	6	4
	Brachytherapie	7	1
	nein/kA	3	1
	Gesamt	16	6
III	Tele- und Brachytherapie	21	10
	Brachytherapie	4	3
	Teletherapie	5	3
	nein/kA	16	13
	Gesamt	46	29
kA	Tele- und Brachytherapie	3	2
	Brachytherapie	4	4
	Teletherapie	5	5
	nein/kA	21	16
	Gesamt	33	27
Gesamt	Gesamt	213	104

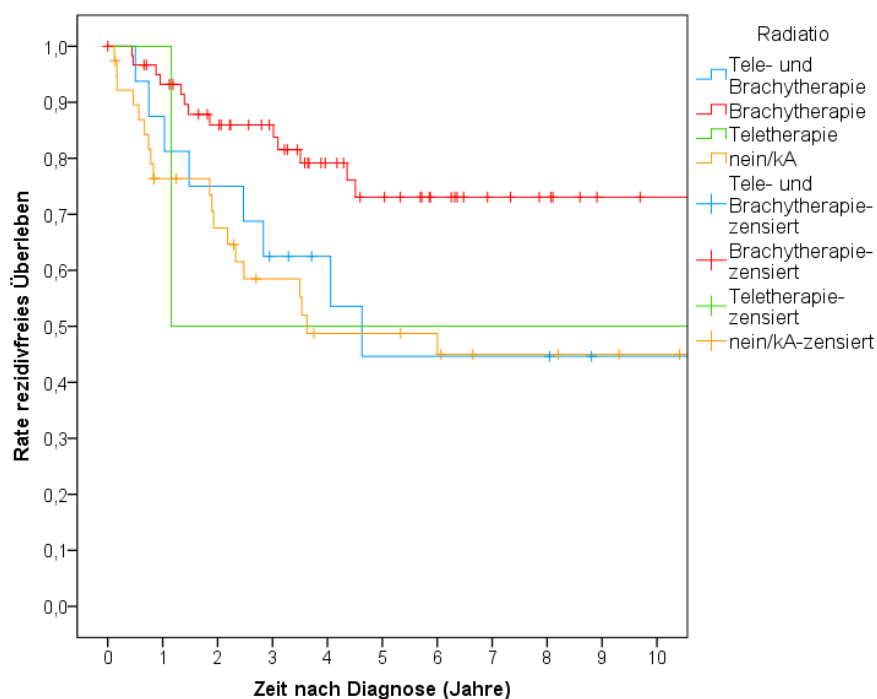


Abbildung 50 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten im Stadium I

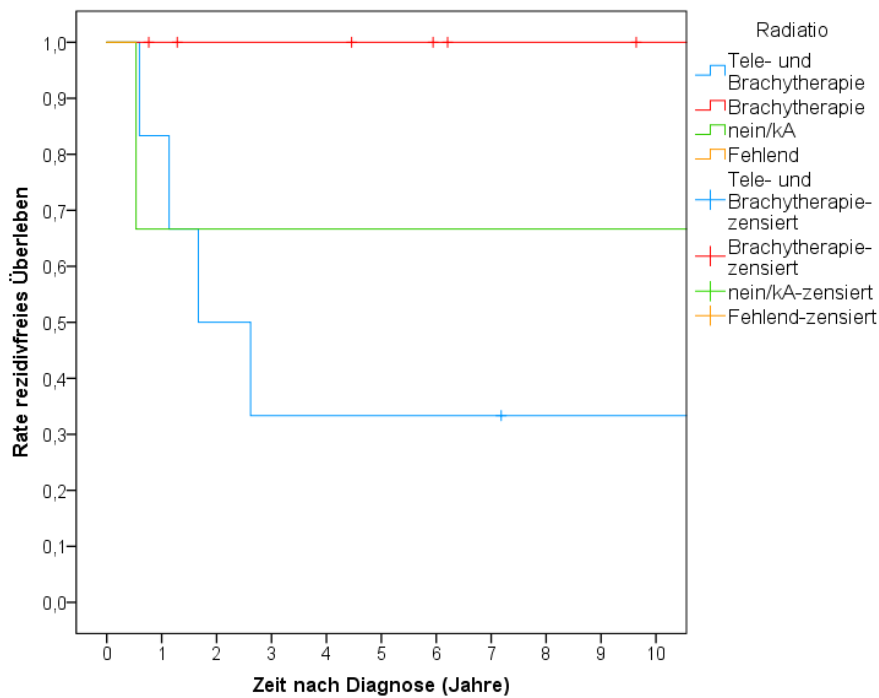


Abbildung 51 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten im Stadium II

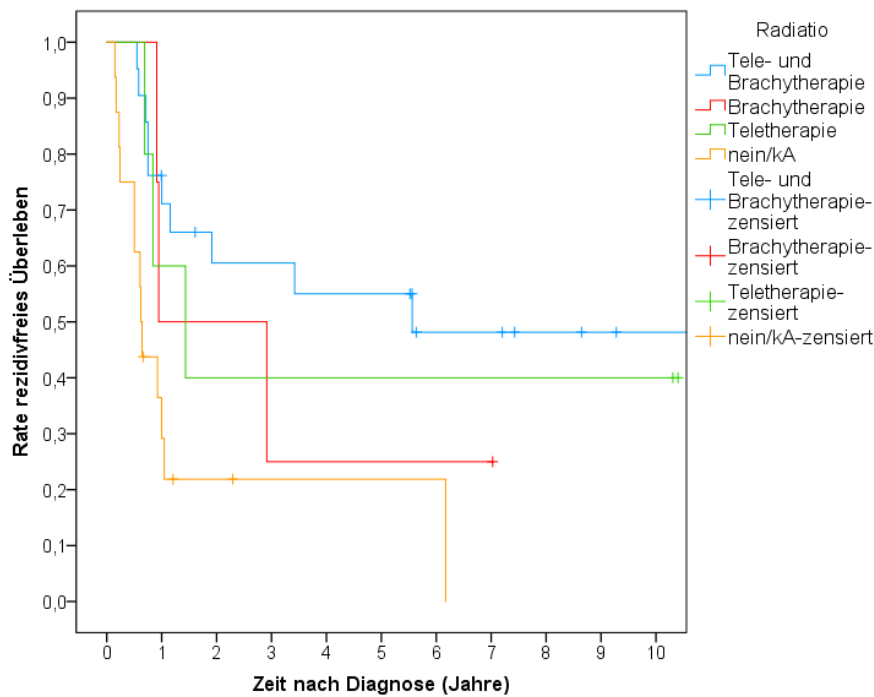


Abbildung 52 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten im Stadium III

Die 3-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben für Stadium I wiesen mit deutlichem Abstand die günstigste Rate für die Brachytherapierten mit 86,0% auf. 62,5% erreichte die Tele- und Brachytherapie, 58,5% die alleinige Op/keine Angabe und 50% die Teletherapie.

Auch im Stadium II erzielte die Brachytherapie mit einer 3-Jahres-Rate von 100% den eindeutig günstigsten Wert. Die alleinige Op/keine Angabe wies ein Drittel Prozentpunkte weniger (66,7%) und die Tele- und Brachytherapie zwei Drittel weniger (33,3%) als die Brachytherapie auf.

Anders als in den niedrigeren Stadien, zeigte im Stadium III die kombinierte Tele- und Brachytherapie die höchste 3-Jahres-Rate mit 60,5%. Die Teletherapie erreichte 40,0%. Die Brachytherapie und die alleinige Op/keine Angabe wiesen ähnlich niedrige Raten auf mit 25,0% bzw. 21,9%.

Die 5- und 10-Jahres-Raten zeigt Tabelle 110.

Tabelle 110 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Radiotherapie	Raten zum rezidivfreien Überleben in %		
		3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
I	Tele- und Brachytherapie	62,5	44,6	44,6
	Brachytherapie	86,0	73,1	73,1
	Teletherapie	50,0	50,0	50,0
	nein/kA	58,5	48,7	45,0
II	Tele- und Brachytherapie	33,3	33,3	33,3
	Brachytherapie	100	100	100
	nein/kA	66,7	66,7	66,7
III	Tele- und Brachytherapie	60,5	55,0	48,1
	Brachytherapie	25,0	25,0	-
	Teletherapie	40,0	40,0	40,0
	nein/kA	21,9	21,9	-

Der Log-Rank-Test lieferte im Stadium I einen signifikanten Vorteil des rezidivfreien Überlebens für die Brachytherapie, verglichen mit der Tele- und Brachytherapie ($p = 0,044$) und der alleinigen Op/keine Angabe ($p = 0,003$). Der Vergleich der Brachytherapie mit der Teletherapie zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,341$).

Für das FIGO-Stadium II konnte weder für die Brachytherapie noch für die anderen Radiotherapiearten im Vergleich signifikante p -Werte berechnet werden.

Eine signifikant günstigere Prognose wies hingegen die kombinierte Tele- und Brachytherapie, verglichen mit der alleinigen Op/keine Angabe im Stadium III, auf ($p = 0,001$). Die Brachytherapie zeigte im Stadium III jedoch keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Radiotherapien (s. Tab. 110 und Abb. 50 - 52).

Tabelle 111 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium

FIGO-		Tele- und Brachyth.	Brachytherapie	Teletherapie	nein/kA
Stadium	Radiatio	p	p	p	p
I	Tele- und Brachytherapie		,044	,989	,658
	Brachytherapie	,044		,341	,003
	Teletherapie	,989	,341		,849
	nein/kA	,658	,003	,849	
II	Tele- und Brachytherapie		,111		,561
	Brachytherapie	,111			,768
	nein/kA	,561	,768		
III	Tele- und Brachytherapie		,414	,647	,001
	Brachytherapie	,414		,945	,226
	Teletherapie	,647	,945		,114
	nein/kA	,001	,226	,114	

4.5 Beschreibung und Überleben der nicht hysterektomierten Patienten

Im folgenden Kapitel werden Patienten mit diagnostiziertem high-grade Endometriumkarzinom beschrieben, die keine Hysterektomie erhielten.

Das Kollektiv der nicht Hysterektomierten betrug 25 Patienten. Der Mittelwert des Diagnosealters lag bei 72,9 und der Median bei 75,8 (Minimum: 57,3; Maximum: 84,7; Standardabweichung: 7,6).

Bezüglich der Histologie wurden 14 (56,0%) Patienten der Gruppe Typ-1, 5 (20,0%) den Karzinosarkomen, 4 (16,0%) den Typ-2 und 2 (8,0%) Patienten der Gruppe Adenokarzinome o.n.A. zugeordnet.

Bei der Einteilung in die FIGO-Stadien war Stadium IV mit 12 (48,0%) Fällen am häufigsten vertreten. Keine Angabe wiesen 9 (36,0%) Personen auf und Stadium I und II je 2 (8,0%) Personen.

Die Verteilung der Therapiearten zeigte in 2 (8,0%) Fällen eine Radiotherapie und in 1 (4,0%) Fall eine Chemotherapie. 2 (8,0%) Patienten erhielten zytoreduktive Operationen und 20 (80,0%) keine Therapie.

Tabelle 112 Deskriptive Beschreibung der Prognosefaktoren und der Therapierten der nicht hysterektomierten Patienten

		Anzahl	Spalten%
Histologiegruppe	Typ-1	14	56,0%
	Karzinom	5	20,0%
	Typ-2	4	16,0%
	Adeno-Ca onA	2	8,0%
FIGO-Stadium	I	2	8,0%
	II	2	8,0%
	IV	12	48,0%
	kA	9	36,0%
Therapie	Op+Rad	2	8,0%
	Op+CTX	1	4,0%
	Op	2	8,0%
	keine Op	20	80,0%
	Gesamt	25	100,0%

Überlebensanalyse:

Bei den 25 Patienten des Analysekollektivs kam es im Beobachtungszeitraum zu 22 Todesereignissen.

Die Mediane Überlebenszeit betrug 0,5 Jahre (s. Abb. 53). In Bezug auf die Überlebensraten lagen die 3- und 5-Jahres-Raten bei 19,2% und die 10-Jahres-Rate bei 14,4%.

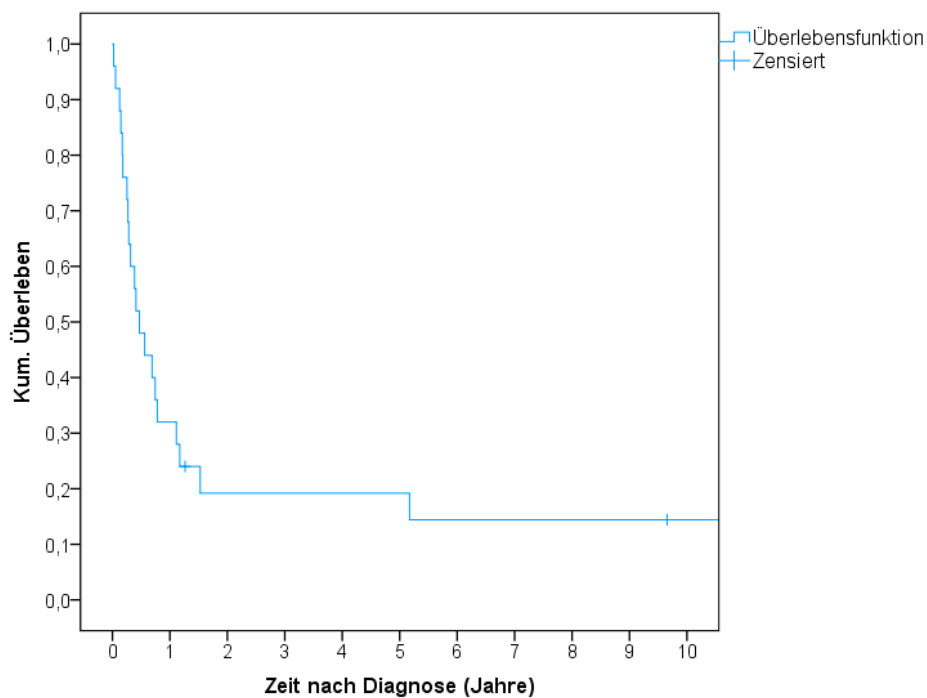


Abbildung 53 Kumuliertes Überleben der nicht hysterektomierten Patienten

4.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die multivariable Analyse ergab einen signifikanten Vorteil für die Radiochemotherapie, verglichen mit der alleinigen Operation, für das Gesamtüberleben (HR: 0,24; 95%-KI: 0,07-0,81; $p = 0,021$), die kumulative Rezidivrate (HR: 0,08; 95%-KI: 0,01-0,61; $p = 0,015$) und das rezidivfreie Überleben (HR: 0,06; 95%-KI: 0,01-0,44; $p = 0,008$).

Zusätzlich konnte ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben für radiotherapierte Patienten, im Vergleich zu nur operierten Frauen, festgestellt werden (HR: 0,56; 95%-KI: 0,37-0,85; $p = 0,007$).

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 83,3% für Radiochemotherapie, 61,3% für Radiotherapie, 56,3% für Chemotherapie und 38,5% für die alleinige Operation (s. Tab. 113).

Tabelle 113 Gesamtüberleben, kumulative Rezidivrate und rezidivfreies Überleben der Therapiearten

Therapiegruppe			Kaplan-Meier			Multivariable Cox-Regression*			
	Total	Anz.					Untere	Obere	
	Anz.	Ereig.	Median	5 Jahre	p	HR	95%-KI	95%-KI	p
Hysterektomie St. I-III und kA: Gesamtüberleben									
Op	99	61	3,4	38,5	Referenz	1,000			,082
Op+Rad+CTX	23	3	-	83,3	,005	,242	,072	,810	,021
Op+Rad	151	65	9,7	61,3	,001	,730	,496	1,074	,110
Op+CTX	11	4	-	56,3	,284	,684	,238	1,967	,481
Gesamt	284	133							
R0-Hysterektomie St. I-III und kA: Kumulative Rezidivrate									
Op	79	19	-	31,3	Referenz	1,000			,076
Op+Rad+CTX	20	1	-	5,3	,054	,076	,010	,607	,015
Op+Rad	135	35	-	30,3	,496	,677	,371	1,233	,202
Op+CTX	10	4	-	44,0	,463	,968	,305	3,073	,956
Gesamt	244	59							
R0-Hysterektomie St. I-III und kA: Rezidivfreies Überleben									
Op	79	50	2,5	37,4	Referenz	1,000			,004
Op+Rad+CTX	20	1	-	94,7	< ,001	,058	,008	,436	,006
Op+Rad	135	55	11,5	58,8	,001	,559	,367	,852	,007
Op+CTX	10	4	-	56,0	,358	,651	,222	1,908	,434
Gesamt	244	110							

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für brachytherapierte Patienten, im Vergleich zu den anderen Radiotherapiearten. Die multivariable Analyse konnte dies nur mehr für das Gesamtüberleben für die Brachytherapie, verglichen mit den nur operierten Patienten (HR: 1,86 (95%-KI: 1,09-3,19; $p = 0,024$), und dem rezidivfreien Überleben (HR: 2,17; 95%-KI: 1,25-3,78; $p = 0,006$) nachweisen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 79,5% für Brachytherapie, 48,7% für Tele- und Brachytherapie, 38,5% für keine Radiotherapie und 35,5% für Teletherapie (s. Tab. 114).

Tabelle 114 Gesamtüberleben, kumulative Rezidivrate und rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten

Therapiegruppe			Kaplan-Meier			Multivariable Cox-Regression ²			
	Total Anz.	Anz. Ereig.	Median	5 Jahre	p		Untere 95%-KI	Obere 95%-KI	p
Gesamtüberleben									
Hysterektomie St. I-III und kA ¹ :									
Brachytherapie	80	21	14,4	79,5	Referenz	1,000			,043
Tele- und Brachyth.	53	30	5,0	48,7	,018	1,500	,830	2,710	,179
Teletherapie	17	13	2,7	35,3	,000	1,868	,886	3,937	,100
nein/kA	99	61	3,4	38,5	,000	1,862	1,087	3,188	,024
Gesamt	249	125							
Kumulative lokoregionäre Rezidivrate									
R0-Hysterektomie St. I-III und kA ¹ :									
Brachytherapie	76	5	-	6,2	Referenz	1,000			,146
Tele- und Brachyth.	46	4	-	10,5	,686	,713	,178	2,863	,634
Teletherapie	12	1	-	9,1	,737	,611	,062	5,980	,672
nein/kA	79	11	-	18,3	,053	2,384	,755	7,534	,139
Gesamt	213	21							
Rezidivfreies Überleben									
R0-Hysterektomie St. I-III und kA ¹ :									
Brachytherapie	76	21	11,9	69,9	Referenz	1,000			,029
Tele- und Brachyth.	46	24	4,6	50,0	,025	1,216	,647	2,286	,543
Teletherapie	12	9	1,2	33,3	,002	1,793	,749	4,289	,190
nein/kA	79	50	2,5	37,4	,000	2,171	1,248	3,775	,006
Gesamt	213	104							

¹adjuvante Radiotherapie oder nur Operation

²adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

In der multivariablen Cox-Regression zeigte sich eine signifikant niedrigere Sterberate für Patienten mit mehr als 25 entfernten Lymphknoten, im Vergleich zu weniger als 25 exstirpierten Knoten (HR: 0,65; 95%-KI: 0,42-1,00; p = 0,049). Mit einem p-Wert von 0,068 (HR: 0,54; 95%-KI: 0,27-1,05) kann von einem Trend in Richtung niedrigere Rezidivrate bei Patienten mit systematischer Lymphonodektomie gesprochen werden. Die Kaplan-Meier Analyse ergab einen signifikanten Vorteil im rezidivfreien Überleben für die systematische Lymphonodektomie, im Vergleich zum Lymphknotensampling (p = 0,032).

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 62,8% für die systematische Lymphonodektomie, 41,7% für das Lymphknotensampling und 37,0% für keine entfernten Lymphknoten/kA (s. Tab 115).

Tabelle 115 Gesamtüberleben, kumulative Rezidivrate und rezidivfreies Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten

Therapiegruppe	Total Anz.	Anz. Ereig.	Kaplan-Meier			Multivariable Cox-Regression*			
			Median	5 Jahre	p	HR	Untere 95%-KI	Obere 95%-KI	p
Hysterektomie St. I-IV:			Gesamtüberleben						
1 - 24	78	46	3,4	41,7	Referenz	1,000			,017
25+	132	43	13,6	62,8	,001	,646	,418	,998	,049
LK untersucht: o.A.	20	10	10,0	63,2	,204	,484	,233	1,003	,051
LK untersucht: nein/kA	101	69	3,5	37,0	,364	1,214	,772	1,910	,401
Gesamt	331	168							
R0-Hysterektomie St. I-III und kA:			Kumulative Rezidivrate						
1 - 24	53	17	-	39,0	Referenz	1,000			,156
25+	114	23	-	23,8	,107	,536	,274	1,048	,068
LK untersucht: o.A.	11	3	-	20,0	,685	,409	,111	1,513	,180
LK untersucht nein/kA	66	16	-	34,6	,688	1,111	,484	2,549	,804
Gesamt	244	59							
R0-Hysterektomie St. I-III und kA:			Rezidivfreies Überleben						
1 - 24	53	25	11,9	50,4	Referenz	1,000			,007
25+	114	31	-	69,0	,032	,622	,356	1,086	,095
LK untersucht: o.A.	11	6	6,2	70,0	,872	,579	,222	1,510	,264
LK untersucht nein/kA	66	48	2,2	31,6	,018	1,782	,980	3,241	,058
Gesamt	244	110							

*adjustiert für Alter, Histologiegruppe und FIGO-Stadium (Ergebnisse hier nicht dargestellt)

5 Diskussion

Endometriumkarzinome mit der Charakteristik high-grade sind grundsätzlich selten auftretende Tumore, welche bisher in keiner randomisierten Studie separat analysiert wurden. Aus diesem Grund fehlen Informationen zur genauen Durchführung der operativen Therapie, insbesondere dem Ausmaß der Lymphonodektomie als auch der adjuvanten Therapie dieser malignen Tumore. Die Aggressivität der high-grade Endometriumkarzinome zeigte sich in der drastischen 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von weniger als 50% in dieser Arbeit, verglichen mit 83,7% aus einer Metaanalyse der PORTEC 1 und 2 Studie mit 1240 Patienten FIGO-Stadium I (31). In dieser Metaanalyse waren jedoch nur 16,7% G3, und somit high-grade, Karzinome eingeschlossen.

5.1 Diskussion zur Radiotherapie

Tabelle 116 Zusammenfassung der Studien zur Radiotherapie beim Endometriumkarzinom

Studie	Anzahl Patienten	Patientenkollektiv	Therapie	5-Jahres-Überlebensrate (Kaplan-Meier)	5-Jahres-Rate zum RFÜ (Kaplan-Meier)	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben	Rezidivrate
Bernardini 2016 (32) Retrospektive Studie	1260	High-grade E-Ca	RT vs. nur Op und CTX vs. nur Op (nach Histologie geschichtet)	k.A.	k.A.	Sign. Vorteil mit CTX für seröse E-Ca und Karzinosarkom Sign. Vorteil mit RT für endometrioid u. klarzellige E-Ca	k.A.	k.A.
Blake 2009 (33) Metaanalyse	905	Mittel- und Hochrisiko-Patienten	Nur Op vs. Teleth. (Brachyth. im OP-Arm zugelassen)	84% für beide	k.A.	HR: 1,05 (95%-KI: 0,75-1,48) p = 0,77	k.A.	k.A.
Creutzberg 2011 (35) Randomisierte Studie (PORTEC 1)	366	Mittel- und Hochrisiko-Patienten	nur Op vs. Teleth.	10-Jahres-Rate: Teleth.: 64% Nur Op: 60%	k.A.	Kein Hinweis für sign. besseres Überleben mit Teleth. vs. nur Op	k.A.	HR: 3,31 (95%-KI: 1,73-6,35) p = 0,0003
Hogberg 2010 (37) Metaanalyse (NSGO-EC-9501/EORCT-55991 u. MaNGO IL/ADE-III)	534	Hochrisiko-Patienten	RCT vs. RT	RCT: 82% RT: 75%	RCT: 78% RT: 69%	HR: 0,69 (95%-KI: 0,46-1,03) p = 0,07	HR: 0,63 (95%-KI: 0,44-0,89) p = 0,009	k.A.
Keys 2004 (39) Randomisierte Studie	392	Mittlerisiko-Patienten	Teleth. vs. nur Op (keine Brachyth. im OP-Arm zugelassen)	Teleth.: 92% Nur Op: 86%	k.A.	HR: 0,86 (90%-KI: 0,57-1,29) p = 0,55	HR: 0,65 (90%-KI: 0,44-0,94) p < 0,05	HR: 0,42 (90%-KI: 0,25-0,73) p = 0,007
Miao 2012 (34) Retrospektive Studie	244	Mittel- bis Hochrisiko-Patienten	RT vs. CTX vs. RCT	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nout 2010 (40) Randomisierte Studie (PORTEC 2)	427	Mittel- bis Hochrisiko-Patienten	Brachytherapie vs. Teletherapie	Brachyth.: 84,8% Teleth.: 79,6%	Brachyth.: 82,7% Teleth.: 78,1%	HR: 1,17 (95%-KI: 0,69-1,98) p = 0,57	HR: 1,09 (95%-KI: 0,66-1,78) p = 0,74	k.A.
Signorelli 2015 (36) Retrospektive Studie	254	Hochrisiko-Patienten	RCT vs. RT oder CTX	RCT: 86,09% CTX: 75,46% RT: 79,35% Nur Op: 76,61%	RCT: 79,6% CTX: 65,9% RT: 67,6% Nur Op: 64,4%	RCT sign. besseres Überleben als RT o CTX (p = 0,014)	RCT sign. besseres RFÜ als RT o CTX (p = 0,019)	RCT sign. weniger Rezidive als CTX (p = 0,02) und RT (p = 0,039) RCT nicht sign. weniger Rezidive als nur Op (p = 0,084)
Sozen 2016 (38) Retrospektive Studie	89	Typ II Karzinome und Karzinosarkom	CTX, RT und nur Op vs. RCT	3 Jahre: RCT: 95% CTX: 74% RT: 67% Nur Op: 45%	3 Jahre: RCT: 92% CTX: 67% RT: 38% Nur Op: 38%	HR: 10,5 (95%-KI: 2,37-46,4) p = 0,002	HR: 6,41 (95%-KI: 1,76-23,4-1,98) p = 0,005	k.A.
Boer 2018 (41) Randomisierte Studie (PORTEC 3)	660	Hochrisiko-Patienten	RCT vs. RT	RCT: 81,8% RT: 76,7%	k.A.	HR: 0,76 (95%-KI: 0,54-1,06) p = 0,11	k.A.	k.A.

Die in Deutschland verbreitet angewendeten Leitlinien und Empfehlungen zur adjuvanten Therapie des Endometriumkarzinoms der AWMF (4) und AGO (17) sehen eine Radiatio (Brachytherapie und/oder Teletherapie) bei allen high-grade Tumoren vor. In den höheren Stadien und bei allen serösen und klarzelligen Karzinomen soll anstelle der Radiotherapie zusätzlich eine Chemotherapie erwogen werden. Betrachtet man die Auswertungen zur adjuvanten Therapie dieser Studie, erhielten 53,4% der Patienten eine Radiatio, 34,9% keine adjuvante Therapie, 8,1% eine Radiochemotherapie und 3,9% nur eine Chemotherapie. Somit war mehr als ein Drittel der erkrankten Frauen laut Leitlinien von einer Therapieunterversorgung betroffen. Verglichen mit anderen retrospektiven Studien ist dieser Anteil an nicht adjuvant therapierten Patienten alarmierend hoch. In der Kohortenanalyse von Miao et al (34), Signorelli et al (36) und Sozen et al (38) lagen die Prozentsätze zwischen 33,7- 48,7% für Radiatio, 16,5- 43,8% für Radiochemotherapie, 13,5- 23,2% für Chemotherapie und 9,0 - 21,7% für nur Operation. Die Studien analysierten jedoch nicht ausschließlich high-grade Karzinome. In der Arbeit von Miao et al waren 38,9% G3-Tumore, bei Signorelli et al 53,2% G3 und Sozen et al analysierte ausschließlich Karzinom Sarkome und Typ-2-Tumore.

Ebenso war bei den weiteren relevanten Studien zu diesem Thema (s. Tab. 116) nur ein Teil des Analysekollektivs den high-grade Karzinomen zuzurechnen. Für die randomisierten PORTEC-Studien wurden Kriterien für Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko (PORTEC-1 und -2) und Hochrisiko-Patienten (PORTEC-3) definiert. Diese Definitionen bezogen in unterschiedlichem und nicht einheitlich geregeltem Ausmaß das Stadium, das Grading, das Patientenalter oder die Myometriuminvasion (> 50%) mit ein. Die Einschlusskriterien für die PORTEC-2 Studie (40) waren zum Beispiel: Patienten > 60 Jahre mit Stadium IC Grad 1/2 oder Stadium IB Grad 3 und Stadium IIA jedes Alter außer mit > 50% Myometriuminvasion oder Grad 3. Somit ist zu bedenken, dass in der Studie nur ca. 8%-G3 Karzinome eingeschlossen waren. PORTEC-3 (41) definierte das Kollektiv als endometrioides Endometriumkarzinome Stadium I Grad 3 mit > 50% Myometriuminvasion oder mit Lymphgefäß- oder Veneninvasion, Stadium II oder III oder nicht endometrioides Karzinome. Hierbei waren 58% der Patienten mit high-grade Charakteristika.

In dieser Studie konnte für die Radiochemotherapie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens, im Vergleich zur alleinigen Operation, festgestellt werden.

Die Radiochemotherapie zeigte mit 83,3% die höchste 5-Jahres-Überlebensrate, gefolgt von der Radiotherapie mit 61,3%. Beide Therapien wiesen im Log-Rank-Test einen signifikanten Unterschied zur alleinigen Operation auf. Betrachtet man nun die 5-Jahres-Überlebensraten der Metaanalyse von Hogberg et al (37) mit 534 Patienten, die Studie von Signorelli et al (36) mit 254 Patienten und die PORTEC-3-Studie von Boer et al (41) mit 660 Patienten, so war die 5-Jahres-Überlebensrate der radiochemotherapierten Patienten mit durchschnittlich rund 83% nahezu identisch zu dem Wert dieser Arbeit. Hingegen zeigte sich in den drei Studien eine durchschnittliche Rate von 77% für die Radiotherapie, welche somit deutlich günstiger ausfiel.

Bei den Cox-Regressionsanalysen konnte ein signifikanter Überlebensvorteil der Radiochemotherapie, im Vergleich zu den anderen adjuvanten Therapien (Chemotherapie, Radiotherapie oder nur Operation), in der retrospektiven Arbeit von Sozen et al (38) nachgewiesen werden. Dies zeigt eine Übereinstimmung mit der signifikant niedrigeren Sterberate der radiochemotherapierten Patienten, verglichen mit den nur operierten Patienten dieser Analyse. Ebenso zeigte die Kaplan-Meier-Analyse aus der Arbeit von Signorelli et al (36) ein signifikant besseres Überleben der Radiochemotherapie. Im Gegensatz dazu konnte in der Metaanalyse von Hogberg et al mit den Studien NSGO-EC-9501/EORTC-55991 und MaNGO ILIAD-III (37) sowie der PORTEC-3-Studie (41) kein signifikanter Überlebensvorteil der Radiochemotherapie festgestellt werden. In den beiden Analysen wurde die Radiochemotherapie mit der alleinigen Radiotherapie verglichen. Es kann somit kein Rückschluss gezogen werden, ob die Radiochemotherapie Vorteile gegenüber der alleinigen Operation aufweist.

Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede der Überlebensraten ist, dass in den beiden randomisierten Studien (Hogberg et al (37), Boer et al (41)) die Patienten den Therapiegruppen willkürlich zugeteilt wurden. Wohingegen in dieser retrospektiven Analyse vermeintlich fittere und jüngere Patienten (< 70 Jahre) gehäuft eine Radiochemotherapie anstatt der alleinigen Radiotherapie erhielten. Eine Radiotherapie und die alleinige Operation wurden bei den 80-jährigen bzw. älteren Patienten gehäuft angewendet. In der multivariablen Regressionsanalyse wurden diese Confounder

jedoch durch Adjustierung der Einflussfaktoren ausgeglichen. Des Weiteren wurden in dieser Studie für die Analyse des Gesamtüberlebens R0- und R1-resezierte Patienten eingeschlossen, hingegen in den hier erwähnten Vergleichsstudien ausschließlich Patienten ohne Residualtumor.

Betrachtet man die Analyse zum rezidivfreien Überleben, so zeigt sich eine Übereinstimmung der Studien mit den Ergebnissen dieser Arbeit. Radiochemotherapie und Radiotherapie ergaben eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens. Sowohl in der Metaanalyse von Hogberg et al (37) als auch in den Studien von Signorelli et al (36) und Sozen et al (38) konnte ebenfalls ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben für radiochemotherapierte Patienten, im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten, festgestellt werden. In der PORTEC-3-Studie wurde das „failure free-survival“, definiert als Überleben ohne Rezidiv oder tumorbedingten Todesfall, zur kombinierten adjuvanten Therapie ausgewertet, welches ebenfalls eine signifikante Verbesserung zeigte.

Die durchschnittlichen 5-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben lagen bei rund 79% für Radiochemotherapie und rund 68% für Radiotherapie (Hogberg et al, Signorelli et al). Mit einer Rate von 95% bei radiochemotherapierten Patienten wurde in dieser Arbeit ein deutlich günstigerer Prozentsatz erzielt. Hingegen betrug die 5-Jahres-Rate für die Radiatio 59%.

Die niedrige 5-Jahres-Rezidivrate der Radiochemotherapie von 5% im Gegensatz zu jeweils über 30% bei den anderen adjuvanten Therapien deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital von Bernardini et al (34) mit 224 Hochrisiko-Endometriumkarzinom-Patienten. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der 5-Jahres-Rezidivrate der radiochemotherapierten Patienten (8%) und den Therapien „Chemotherapie“ (24%) oder „Radiatio“ (28%) gefunden. Die in der Cox-Regressionsanalyse dieser Arbeit vorhandene signifikant niedrigere Rezidivrate der radiochemotherapierten Patienten, im Vergleich zur alleinigen Operation, konnte in der retrospektiven Studie von Signorelli et al (36) nicht gezeigt werden. Es konnten jedoch in der Analyse von Signorelli et al signifikant weniger Rezidive bei den radiochemotherapierten Frauen, verglichen mit Chemotherapie oder Radiatio, festgestellt werden. Wobei die

Auswertungen der Arbeit von Signorelli et al ausschließlich mittels univariabler Analyse durchgeführt wurden.

Schlussfolgernd empfohlen die Studien von Signorelli et al (36) und Sozen et al (38) die Radiochemotherapie für high-risk Patienten bzw. Typ-2 und Karzinosarkome. Hogberg et al (37) sah die Radiochemotherapie der Radiotherapie überlegen, verwies jedoch auf die Ergebnisse der PORTEC-3-Studie (41). Die Autoren der aktuellsten randomisierten Studie zum Thema „Radiochemotherapie“ (PORTEC-3) gaben keine generelle Empfehlung für eine Radiochemotherapie. Im Stadium I und II soll laut PORTEC-3 keine kombinierte Therapie erfolgen, hingegen kann im Stadium III aufgrund der höheren Rezidivquote eine Radiochemotherapie erwogen werden.

Im Gegensatz zu den randomisierten Studien konnte in dieser Arbeit auch eine Verbesserung im Gesamtüberleben gezeigt werden, wodurch die Applikation der Radiochemotherapie für high-grade Patienten befürwortet werden kann.

Zum Thema Brachytherapie und Teletherapie wurden bereits vier randomisierte Studien publiziert. Die Metaanalyse von Blake (33) analysierte die MRC ASTEC und NICIC CTG EN.5 Studien mit insgesamt 905 Mittel- bis Hochrisiko-Patienten. PORTEC-1 (35) mit Beginn in den 1990er Jahren und PORTEC-2 (40) aus den 2000er Jahren schlossen ebenfalls Mittel- bis Hochrisiko-Patienten ein. Die Phase III-Studie von Keys (39) umfasste 392 Patienten mittleren Risikos.

Die Betrachtung der 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten der Studien zeigten einen deutlichen Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit. Für die Teletherapie lagen die Raten bei 80 bzw. 92% (Nout et al (40), Keys et al (39)), im Vergleich zu 35% in dieser Analyse. Patienten mit keiner adjuvanten Therapie wiesen in der Arbeit von Keys et al (39) 86% auf, verglichen mit 39% in dieser Studie. Wohingegen die Ergebnisse aus PORTEC-2-Studie (40) mit 85% im 5-Jahres-Gesamtüberleben für Brachytherapie nahe an den 80% dieser Arbeit lagen. Diese Ergebnisse legten erneut den Verdacht nahe, dass fittere Patienten mit begrenzter Tumorausdehnung hauptsächlich die alleinige Brachytherapie erhielten, im Gegensatz zu den Vergleichsstudien, wo die Patienten randomisiert den Therapiegruppen zugeteilt wurden. Die generell vergleichsweise hohen 5-Jahres-Überlebensraten der Studien könnten durch die geringe Anzahl an high-grade Karzinomen (18% high-grade Karzinome in der Studie von Keys et al) bedingt sein.

In der multivariablen Analyse dieser Arbeit zeigte sich ausschließlich eine signifikant geringere Sterberate und ein Vorteil im rezidivfreien Überleben für die adjuvante Brachytherapie, im Vergleich zur alleinigen Operation. Die lokoregionäre Rezidivrate konnte nicht gesenkt werden. Ebenso konnte in der PORTEC-2-Analyse (40) kein signifikant längeres Überleben oder rezidivfreies Überleben für brachytherapierte Patienten, verglichen mit teletherapierten Patienten, festgestellt werden. Die großangelegte Studie kam jedoch zu der Schlussfolgerung, dass Brachytherapie erfolgreich Vaginalrezidive reduziert und zudem geringere gastrointestinale Nebenwirkungen erzeugt als Teletherapie und somit für Mittel- bis Hochrisiko-Patienten zu empfehlen ist. Aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben aus den Ergebnissen in dieser Analyse ist die Anwendung der Brachytherapie bei high-grade Karzinomen durchaus sinnvoll und indiziert.

Eine mögliche Erklärung warum in dieser Arbeit die Lokalrezidivrate durch die Brachytherapie nicht verbessert werden konnte, ist die geringe Eventzahl. Es traten nur 5 Lokalrezidive bei den 76 brachytherapierten Patienten auf. Hingegen kann der Vorteil im Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben wiederum auf den Selektionsvorteil der brachytherapierten Patienten zurückgeführt werden.

Die Auswertungen der randomisierten Studien zur Teletherapie, im Vergleich zur alleinigen Operation, konnten jeweils keinen signifikanten Überlebensvorteil oder besseres rezidivfreies Überleben für Teletherapierte feststellen (33, 35, 39). Jedoch konnte durch Teletherapie das Lokalrezidivrisiko bzw. das gesamte Rezidivrisiko signifikant gesenkt werden (35, 39). In der Phase III-Studie von Keys et al (39) wird die Teletherapie bei Mittel- bis Hochrisiko-Patienten nur für ausgewählte Patienten mit hohem Rezidivrisiko empfohlen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten jedoch keine Reduktion des Rezidivrisikos für die Teletherapie, im Vergleich zu anderen Therapien. Dies kann jedoch durch die geringe Fallzahl in der Teletherapiegruppe bedingt sein. (s.Tab. 116)

5.2 Diskussion zur Lymphadenektomie

Tabelle 117 Zusammenfassung der Studien zur Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom

<u>Studie</u>	<u>Anzahl Patienten</u>	<u>Patienten-kollektiv</u>	<u>Therapie</u>	<u>5-Jahres-Überlebensrate (Kaplan-Meier)</u>	<u>5-Jahres-Rate zum RFÜ (Kaplan-Meier)</u>	<u>Gesamtüberleben</u>	<u>Rezidivfreies Überleben</u>	<u>Rezidivrate</u>
Frost (2015) (42) Review der Studien von Kitchener et al und Panici et al	1851	Niedrig- bis Hochrisiko-Patienten	LNE vs. keine LNE	k.A.	k.A.	HR: 1,07 (95%-KI: 0,81-1,43) p = nicht sign.	HR: 1,23 (95%-KI: 0,96-1,58) p = nicht sign.	k.A.
Panici (2008) (43) Randomisiert kontrollierte Studie	514	Niedrig- bis Hochrisiko-Patienten	LNE vs. keine LNE	LNE: 85,9% Keine LNE: 90%	LNE: 81,0% Keine LNE: 81,7%	HR: 1,16 (95%-KI: 0,67-2,02) p = 0,59	HR: 1,20 (95%-KI: 0,75-1,91) p = 0,41	k.A.
Kitchener (2009) (45) Randomisiert kontrollierte Studie	1408	Niedrig- bis Hochrisiko-Patienten	LNE vs. keine LNE	LNE: 80% Keine LNE: 81%	LNE: 73% Keine LNE: 79%	HR: 1,04 (95%-KI: 0,74-1,45) p = 0,82	HR: 1,25 (95%-KI: 0,93-1,66) p = 0,14	k.A.
Todo (2010) (46) Retrospektive Studie	407	Mittel- bis Hochrisiko-Patienten	Pelvine und paraaortale LNE vs. Pelvine LNE (Systematische LNE)	Pelvine: 72,6% Pelvine und paraaortale: 83,2%	Pelvine: 64,8% Pelvine und paraaortale: 80,7%	HR: 0,44 (95%-KI: 0,30-0,64) p < 0,001	k.A.	k.A.
Bogani (2014) (47)	- keine Verbesserung des RFÜ oder Gesamtüberleben in gepoolter Analyse der Studien von Panici und Kitchener							
Dietl (2010) (48)	- keinen Überlebensvorteil durch LNE in randomisierten Studien - höheres Morbiditätsrisiko und schlechtere Lebensqualität bei LNE							
Barton (2009) (50)	- ASTEC-Studie: weißt multiple Defizite auf							

Zum Thema der Langzeitergebnisse nach Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom gibt es im Allgemeinen wenige durchgeführte Studien. Eine Zusammenfassung der relevantesten Studien ist in Tabelle 117 zu sehen. Insbesondere fehlt es auch hier an Literatur im Bereich der high-grade Karzinome.

In Deutschland wurde die Lymphonodektomie nach den Empfehlungen der AWMF Leitlinie von 2008 durchgeführt (4). Im Rahmen der Studie wurde sich an der zu diesem Zeitpunkt gültigen S2-Leitlinie orientiert. Hierbei wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass auf ein Lymphknotensampling verzichtet werden soll und somit die systematische Lymphonodektomie (15 pelvine und 10 paraaortale LK) erfolgen soll (4). Seit April 2018 ist eine S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit Endometriumkarzinom gültig, wo nur mehr die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie empfohlen wird, jedoch ohne Vorgabe einer Anzahl (44).

In der Vergangenheit untersuchten zwei prospektiv randomisierte Studien (Panici et al (43) und Kitchener et al (45)) die Lymphonodektomie vs. keine Lymphonodektomie bei Endometriumkarzinomen. Die Ergebnisse der Studien zeigten, ganz im Gegenteil zu den Ergebnissen dieser Arbeit, keinen Vorteil der Lymphknotenentfernung. In beiden Analysen sowie dem systematischen Review wurde die pelvine Lymphonodektomie im Stadium I-Tumoren nicht empfohlen. In der gepoolten multivariablen Cox-Regressionsanalyse der Studien von Kitchener et al und Panici et al lag kein signifikanter Überlebensvorteil vor (HR: 1,07; 95%-KI 0,81-1,43) (42). Jedoch wiesen lymphadenektomierte Patienten ein höheres Risiko auf, an operationsbedingten Nebenwirkungen wie Lymphödemen zu erkranken und es lag ein generell erhöhtes Morbiditätsrisiko vor. Ebenso ergab sich in diesem Review kein signifikant längeres rezidivfreies Überleben der lymphonodektomierten Patienten (HR 1,23; 95%-KI 0,96-1,58) (42). Im Kontrast dazu zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant längeres Überleben für die systematische Lymphonodektomie, im Vergleich zu keiner Lymphknotenentfernung, bei Patienten Stadium I-IV und überdies einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem Sampling (HR: 0,65; 95%-KI: 0,42-1,00; $p = 0,049$).

Die Studien von Panici et al (43) und Kitchener et al (45) stehen jedoch bereits seit einigen Jahren unter Diskussion und die Schlussfolgerungen daraus werden aufgrund multipler Faktoren angezweifelt. Eine Limitierung der Studien stellte dar, dass zum Großteil nur pelvine Lymphknoten und andererseits anzahlmäßig zu wenige Lymphknoten entfernt wurden. 26 pelvine LK wurden im Median in der Arbeit von

Panici et al exstirpiert und dabei nur in 26% zusätzlich die paraaortalen. Bei Kitchener et al wurden im Median nur 12 pelvine Lymphknoten entfernt. Es kann somit bei der Mehrheit der Patienten der beiden Studien von keiner systematischen Lymphonodektomie gesprochen werden.

Zudem evaluierte keine der Studien angemessen die Rolle der paraaortalen Lymphadenektomie. Es wurde bereits erforscht, dass bei pelvinem Lymphknotenbefall in etwa 50% simultan die paraaortalen Lymphknoten betroffen sind (48). Somit ist anzunehmen, dass die alleinige pelvine Lymphonodektomie nur eine inkomplette operative Therapie darstellt. Auch die Indikation zur postoperative adjuvanten Therapie war nicht einheitlich festgelegt (47). In der Studie von Panici et al erhielten die Patienten eine adjuvante Therapie nach Ermessen des behandelnden Arztes sowohl in der Lymphadenektomie als auch in der nicht Lymphadenektomie-Gruppe (insgesamt ca. 43%) (43). Des Weiteren waren vor allem Niedrigrisiko-Patienten in den Studien eingeschlossen. In beiden randomisierten Arbeiten waren ca. 80% Stadium I-Patienten, und nur zwischen 21 - 33% high-grade (43, 45). Aus diesem Grund ist der Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit mit den ausschließlich high-grade Patienten nicht in vollem Ausmaß möglich.

Bei Patienten mit niedrigem Risiko lag die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung bei rund 1%, laut einer Analyse von AlHilli et al (49). Hingegen bei Hochrisiko-Patienten mit präoperativer Diagnose eines endometrioiden Endometriumkarzinoms Grad 3 oder nicht endometrioidem Karzinom lag dieses Risiko bei rund 27% (49). Diese Studie ergab im Vergleich einen niedrigeren Wert für den metastatischen Lymphknotenbefall von 20,5%. Diese Zahlen lassen bereits vermuten, dass vor allem high-grade Karzinom-Patienten von der Lymphonodektomie profitieren. Ebenso kam Barton et al (50) zu der Schlussfolgerung, dass die Erkenntnisse der ASTEC-Studie von Kitchener et al unzulänglich waren, da das Studiendesign und die histologischen und operativen Maßnahmen Defizite aufwiesen.

Wie bereits in einem Review von Frost et al angemerkt wurde, wurde der Einfluss der Lymphadenektomie bei Hochrisiko-Patienten bis dato in keiner randomisierten Studie untersucht (42). Dies ist eine deutliche Lücke der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Bereich der operativen Versorgung von high-grade Karzinomen.

Zur weiteren Evaluierung der Evidenzlage aus den randomisierten Studien, wurde eine Analyse mit Patienten aus zwei japanischen Zentren durchgeführt. Es wurde die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, im Vergleich zur alleinigen pelvinen Lymphknotenexstirpation, bei 407 Mittel- bis Hochrisiko-Patienten aller Stadien (I-IV) untersucht. Die systematische Lymphonodektomie war bei allen Patienten strikt vorgegeben. Sowohl in der Kaplan-Meier-Analyse als auch in der multivariablen Cox-Regression zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die pelvine und paraaortale LNE, im Vergleich zur pelvinen LNE (HR: 0,44; 95%-KI 0,30-0,64, $p < 0,001$) (46). Diese Erkenntnisse lassen schließen, dass es nötig ist bei Patienten mit höherem Risiko subklinische paraaortale Lymphknoten zu entfernen, um das Risiko der Streuung von Mikrometastasen aus diesem Bereich zu verringern. Eine alleinige pelvine Lymphonodektomie ist bereits aufgrund der Ergebnisse der randomisierten Studien nicht zu empfehlen (43, 45, 46).

Zu bedenken ist, dass die Studie von Todo et al sich über einen Zeitraum von 18 Jahren erstreckte, wodurch ein großer Unterschied in der adjuvanten Nachbehandlung herrschte. Es existierte kein festgelegtes Schema zur Verabreichung der adjuvanten Chemotherapie und/oder Radiatio.

In dieser Arbeit zeigte sich, dass zusätzlich zum Vorteil einer Lymphonodektomie die Anzahl der entfernten Lymphknoten eine wesentliche Rolle für das Gesamtüberleben spielen. Über 25 entfernte pelvine und paraaortale Lymphknoten verringerten das Sterberisiko signifikant, im Vergleich zu weniger als 24 entfernten Lymphknoten.

5.3 Limitationen und Vorteile des Studiendesigns

Eine Limitierung der Studie waren die zum Teil geringen Fallzahlen in den Subgruppenanalysen. Die Hauptanalysegruppe bestand aus den 331 hysterektomierten Patienten, wohingegen das Auswertekollektiv für die Therapiegruppen 284 Patienten im Stadium I, II, III und kA umfasste. Sobald die Patienten in die einzelnen Therapiegruppen aufgegliedert wurden, kam es zu kleinen Fallzahlen im Bereich Radiochemotherapie ($n = 23$) und Chemotherapie ($n = 11$). Deutlicher trat das Problem der geringen Fallzahlen bei den geschichteten Analysen (nach Histologie, FIGO-Stadium) hervor. Hier kam es in den Untergruppen vereinzelt zu Zahlen < 10 Patienten. Da sich statistische Unterschiede weniger wahrscheinlich in kleinen Kollektiven zeigen, ist dies als Nachteil der Studie zu werten.

Des Weiteren wurde für diese retrospektive Kohortenstudie ein langer Datenerfassungszeitraum (17 Jahre) benötigt. Dies war durch die niedrige Inzidenz der high-grade Endometriumkarzinome bedingt. In einem solch langen Zeitraum besteht die Gefahr, dass sich Stadieneinteilungen (vgl. Kapitel 2.5), Therapieschemata oder Therapieleitlinien ändern.

Zudem ist der Bias in Bezug auf die Patientenauswahl bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen, welcher sich aufgrund des Studiendesigns mittels retrospektiver Kohortenstudie ergibt (sog. indication bias). Es ist anzunehmen, dass jüngere, fittere und somit gesündere Patienten häufiger eine aggressivere und umfangreichere Therapie (wie die kombinierte Radiochemotherapie oder die systematische Lymphonodektomie mit mehr als 25 entnommenen Lymphknoten) erhielten. Wohingegen bei multimorbiden, älteren Patienten ausgedehnte Therapien zurückhaltend bis kaum angewendet wurden. Diese mögliche Selektionierung kann somit ein Störfaktor der Ergebnisse sein, wobei im Rahmen der multivariablen Cox-Regressionsanalyse für Confounder wie für Alter, Histologiegruppe, FIGO-Stadium und Therapieart adjustiert wurde.

Eine zusätzliche Limitierung ergibt sich durch die unvollständigen Informationen zu Begleiterkrankungen oder anderen bestehenden Risikofaktoren, welche den Krankheitsverlauf des Endometriumkarzinoms beeinflusst haben könnten. Die fehlende Berücksichtigung der Komorbidität kann zumindest zum Teil durch die Altersadjustierung im Rahmen der Überlebensanalysen kompensiert werden, da eine Korrelation zwischen Alter und Komorbidität besteht.

Im Bereich der Datenerhebung konnte es in folgenden Bereichen zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein: Obwohl es aktueller Standard der operativen Therapie ist, wurde unter den 331 hysterektomierten Patienten nicht in allen Fällen die bilaterale Salpingoovarektomie (9,1%) durchgeführt.

Außerdem ergab die Histologie bei einer geringen Anzahl der 284 Patienten des Therapieauswertekollektivs die Resektion nicht im gesunden Bereich (R1/R2: 3,9% und RX/kA: 10,2%). In den 44 Fällen mit nicht dokumentiertem FIGO-Stadium, fehlten die Angaben zum Primärtumorstatus (TX/kA) oder der regionäre Lymphknotenstatus (NX/kA).

Ein Pluspunkt war die Rekrutierung eines im Literaturvergleich großen Kollektivs von ausschließlich high-grade Karzinomen, da high-grade Karzinome im Allgemeinen eine niedrige Inzidenz aufweisen. Trotz der strengen Einhaltung der Definitionskriterien für high-grade Endometriumkarzinome konnten 331 Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Wohingegen in vielen anderen retrospektiven Studien mit dem Einschluss „high-grade“, Kollektive mit < 150 Patienten zu finden waren (51–54).

In den groß angelegten Studien wie PORTEC-1 und 2, GOG 99 oder MRC ASTEC und NCIC CTG EN.5 waren zwar die Fallzahlen durch die Einschlusskriterien „Mittel- bis Hochrisiko-Patienten“ entsprechend hoch, jedoch war davon nur ein kleiner Teil als high-grade einzustufen (33, 35, 39, 40).

Ebenfalls als positiv zu bewerten ist das nicht selektierte Patientengut, welches in dieser Studie eingeschlossen wurde. Die Patienten mussten ausschließlich den oben definierten Einschlusskriterien dieser Studie genügen und können somit als repräsentative Stichprobe für high-grade Endometriumkarzinome der Gesamtpopulation gesehen werden.

Außerdem kann die Arbeit aufgrund der Rekrutierung der Studienkohorte aus der Region Oberpfalz als Bevölkerungsstudie dienen. Die ausgewerteten Daten können direkt Rückschlüsse auf die Versorgungssituation von Frauen mit high-grade Endometriumkarzinomen in der Region liefern.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Studien kann geschlossen werden, dass bei high-grade Endometriumkarzinom Patienten die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie mit mehr als 25 entfernten Lymphknoten zu empfehlen ist, um das Gesamtüberleben zu verlängern.

Bei high-grade Patienten ist die adjuvante Therapie mittels kombinierter Radiochemotherapie anzuraten, da sich sowohl das Gesamtüberleben, die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben verbessert.

Aufgrund der geringen Fallzahlen kann keine spezielle Empfehlung für eine bestimmte Radiotherapieform gegeben werden. Zu bedenken sind jedoch die in Studien festgestellten vermehrten Nebenwirkungen bei der Teletherapie im Gegensatz zur Brachytherapie.

Aufgrund der geringen Studienlage bezüglich der systematischen Lymphonodektomie und der adjuvanten Therapie bei high-grade Patienten, ist die Durchführung von prospektiv randomisierten Studien angezeigt, um den Limitierungen dieser retrospektiven Arbeit zu überkommen.

6 Zusammenfassung

Ziel: High-grade Endometriumkarzinome sind selten auftretende Tumore, welche bisher in keiner randomisierten Studie separat analysiert wurden. Aus diesem Grund fehlen Informationen zur genauen Durchführung der operativen Therapie, insbesondere dem Ausmaß der Lymphonodektomie als auch der adjuvanten Therapie dieser malignen Tumore. In dieser retrospektiven Studie wurde der Einfluss der adjuvanten Therapie und die Auswirkungen der Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben, die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben untersucht.

Methoden: 331 high-grade Endometriumkarzinom-Patienten (endometrioides Grade 3, seröse und klarzellige Endometriumkarzinome und Karzinosarkome) Stadium I-IV, diagnostiziert zwischen 1998 und 2015, wurden in die Studie eingeschlossen. 284 zählten zu Stadium I - III und 244 wiesen R0-Resektion in den Stadium I-III auf. Gesamtüberleben, Rezidivraten und rezidivfreies Überleben wurden für die postoperativen Therapien (Radiotherapie, Chemotherapie, Radiochemotherapie und alleinige Operation), sowie für Lymphknotensampling vs. systematische Lymphonodektomie verglichen.

Ergebnisse: Die Radiochemotherapie wies, verglichen mit der alleinigen Operation, eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,24; 95%-KI: 0,07-0,81; $p = 0,021$), der kumulativen Rezidivrate (HR: 0,08; 95%-KI: 0,01-0,61; $p = 0,015$) und des rezidivfreien Überlebens (HR: 0,06; 95%-KI: 0,01-0,44; $p = 0,008$) auf. Es konnte ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben für radiotherapierte Patienten, im Vergleich zu nur operierten Frauen, festgestellt werden (HR: 0,56; 95%-KI: 0,37-0,85; $p = 0,007$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 83,3% für Radiochemotherapie, 61,3% für Radiotherapie, 56,3% für Chemotherapie und 38,5% für die alleinige Operation.

Brachytherapierte Patienten zeigten, verglichen mit der alleinigen Operation, einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (HR: 1,86 (95%-KI: 1,09-3,19; $p = 0,024$) und dem rezidivfreien Überleben (HR: 2,17; 95%-KI: 1,25-3,78; $p = 0,006$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 79,5% für Brachytherapie, 48,7% für Tele- und Brachytherapie, 38,5% für keine Radiatio/kA und 35,5% für Teletherapie.

Eine signifikant niedrigere Sterberate konnte für die systematische Lymphonodektomie, im Vergleich zum Lymphknotensampling, festgestellt werden (HR: 0,65; 95%-KI: 0,42-1,00; $p = 0,049$). Für die systematische Lymphonodektomie lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 62,8%, für das Lymphknotensampling bei 41,7% und für keine entfernten Lymphknoten/kA bei 37,0%.

Schlussfolgerungen: Bei high-grade Patienten ist die adjuvante Therapie mittels kombinierter Radiochemotherapie anzuraten, da sich sowohl das Gesamtüberleben, die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben verbessert. Außerdem ist die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie mit mehr als 25 entfernten Lymphknoten zu empfehlen, um das Gesamtüberleben zu verlängern.

Aufgrund der geringen Studienlage bei high-grade Patienten, ist die Durchführung von prospektiv randomisierten Studien angezeigt, um den Limitierungen dieser retrospektiven Arbeit zu überkommen.

Summary:

Objective: High-grade endometrial cancer are rarely occurring tumors, that have not previously been analysed separately in any randomized trials. For this reason, information is lacking on the exact implementation of the operative therapy, in particular the extent of lymphadenectomy and the adjuvant therapy of these malignant tumors. In this retrospective study, the influence of adjuvant therapy and the effects of lymphadenectomy on overall survival, recurrence rate and recurrence-free survival were investigated.

Methods: 331 high-grade endometrial cancer patients (endometrioid grade 3, serous and clear cell carcinoma and carcinosarcoma) stage I-IV, diagnosed between 1998 and 2015, were included in the study. 284 were in stage I-III and 244 had R0 resection in stage I-III. Overall survival, recurrence rates and recurrence-free survival were compared for postoperative therapies (radiotherapy, chemotherapy, chemoradiotherapy and surgery alone), as well as for lymph node sampling versus systematic lymphadenectomy.

Results: Radiochemotherapy showed compared to surgery a significant improvement in overall survival (HR: 0.24, 95%-CI: 0.07-0.81, $p = 0.021$), the cumulative recurrence rate (HR: 0.08, 95%-CI: 0.01-0.61, $p = 0.015$) and recurrence-free survival (HR: 0.06, 95%-CI: 0.01-0.44, $p = 0.008$). Significantly longer recurrence-free survival was found for radiotherapy patients compared to women who underwent surgery alone (HR: 0.56, 95%-CI: 0.37-0.85, $p = 0.007$). The 5-year survival rate was 83.3% for chemoradiotherapy, 61.3% for radiotherapy, 56.3% for chemotherapy and 38.5% for sole surgery.

Brachytherapy patients showed a significant overall survival benefit compared to surgery (HR: 1.86, 95%-CI: 1.09-3.19, $p = 0.024$) and relapse-free survival (HR: 2.17, 95%-CI: 1.25-3.78; $p = 0.006$). The 5-year survival rate was 79.5% for brachytherapy, 48.7% for tele- and brachytherapy, 38.5% for no radiotherapy/ns and 35.5% for teletherapy.

A significantly lower death rate was found for systematic lymphadenectomy compared to lymph node sampling (HR: 0.65, 95%-CI: 0.42-1.00, $p = 0.049$). For systematic

lymphadenectomy the 5-year survival was 62.8%, for lymph node sampling 41.7%, and for no lymph nodes removed/ns 37.0%.

Conclusions: In high-grade patients adjuvant therapy through combined radiochemotherapy is recommended as overall survival, recurrence rate and recurrence-free survival is improved. In addition, systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy with more than 25 lymph nodes removed is recommended to prolong overall survival.

Due to the small number of studies in high-grade endometrial cancer, the conduct of prospective randomized trials is indicated to overcome the limitations of this retrospective work.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Grading nach FIGO.....	8
Tabelle 2 TNM/FIGO 7. Auflage (aktuell) 2010.....	10
Tabelle 3 Alter bei Diagnose, Lage- und Streumaße.....	22
Tabelle 4 Verteilung des Alters in Klassen eingeteilt und des Menopausenstatus	23
Tabelle 5 Histologische Tumorklassifikation, in Gruppen eingeteilt und nach ICD-O	24
Tabelle 6 Verteilung der Befunde zur Pathologie	26
Tabelle 7 Beschreibung der Anzahlen untersuchter und befallener Lymphknoten	27
Tabelle 8 Beschreibung der primären Operationen	29
Tabelle 9 Übersicht zur Therapie der hysterektomierten Patienten	30
Tabelle 10 Verteilung der Therapie bei den Patienten Stadium I, II, III und kA.....	31
Tabelle 11 Verteilung der Radiotherapiearten unter den nur Radiotherapierten im Stadium I, II, III und kA.....	32
Tabelle 12 Beschreibung der Verteilung von Diagnosealter, Histologie und Stadiengruppierung in Abhängigkeit von der Radiochemotherapie	34
Tabelle 13 Beschreibung der Verteilung von Diagnosealter, Histologie und Stadiengruppierung in Abhängigkeit von der Radiotherapie	35
Tabelle 14 Beschreibung der Verteilung von Diagnosealter, Histologie und Stadiengruppierung in Abhängigkeit von der Chemotherapie	36
Tabelle 15 Beschreibung der hysterektomierten Patienten im Stadium I, II, III und kA nach Alter, Histologie und Stadiengruppierung in den Therapiegruppen	37
Tabelle 16 Beschreibung der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA nach Alter, Histologie und FIGO-Stadium in Abhängigkeit von den Radiotherapieformen	39
Tabelle 17 Verteilung der Therapie bei den Patienten Stadium IV	40
Tabelle 18 Beschreibung der hysterektomierten Patienten Stadium IV in den Therapiegruppen	42
Tabelle 19 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit in den Altersklassen	43
Tabelle 20 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den Altersklassen	44
Tabelle 21 Log-Rank-Test zum Überleben in den Altersklassen	45
Tabelle 22 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach Histologiegruppen	45
Tabelle 23 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den Histologiegruppen.....	46
Tabelle 24 Log-Rank-Test zum Überleben in den Histologiegruppen	47
Tabelle 25 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach FIGO-Stadien	47
Tabelle 26 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in den FIGO-Stadien	48
Tabelle 27 Log-Rank-Test zum Überleben in den FIGO-Stadien	49
Tabelle 28 Multivariable Cox-Regressionsanalyse zu Histologie, Alter und FIGO-Stadium	51
Tabelle 29 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten.....	52
Tabelle 30 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	53
Tabelle 31 Log-Rank-Test zum Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	53
Tabelle 32 Multivariable Analyse zum Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	54
Tabelle 33 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse nach Omentektomie.....	55
Tabelle 34 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Omentektomie	56

Tabelle 35 Log-Rank-Test zum Überleben nach Omentektomie	56
Tabelle 36 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse nach Therapiearten.....	57
Tabelle 37 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Therapiearten.....	58
Tabelle 38 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten	58
Tabelle 39 Univariable und multivariable Analyse zum Überleben in den Therapiegruppen	59
Tabelle 40 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium.....	60
Tabelle 41 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium.....	62
Tabelle 42 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	63
Tabelle 43 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen .	64
Tabelle 44 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Therapiearten geschichtet nach Histologie	66
Tabelle 45 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten geschichtet nach Histologiegruppen	67
Tabelle 46 Patientenzahl, Anzahl der Ereignisse und mediane Überlebenszeit nach Radiotherapiearten	68
Tabelle 47 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Radiotherapiearten	69
Tabelle 48 Log-Rank-Test zum Überleben in den Radiotherapiearten	69
Tabelle 49 Univariable und multivariable Analyse zum Überleben in den Radiotherapiearten	70
Tabelle 50 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse der Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium ...	71
Tabelle 51 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten der Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium.....	74
Tabelle 52 Log-Rank Log-Rank-Test zum Überleben in den Radiotherapiearten	75
Tabelle 53 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse in den Therapiearten der Patienten Stadium IV	75
Tabelle 54 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach Therapiearten im Stadium IV.....	76
Tabelle 55 Log-Rank-Test zum Überleben in den Therapiearten der Patienten Stadium IV	77
Tabelle 56 Verteilung der Rezidive bei hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA	78
Tabelle 57 Patientenzahl und Anzahl der Rezidivereignisse in den Histologiegruppen.....	81
Tabelle 58 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten in den Histologiegruppen	82
Tabelle 59 Log-Rank-Test zu den Rezidivraten in den Histologiegruppen	82
Tabelle 60 Multivariable Analyse zur Rezidivrate nach Histologie.....	83
Tabelle 61 Patientenzahl und Anzahl der lokoregionären Rezidivereignisse in den Histologiegruppen	83
Tabelle 62 Lokoregionäre 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten in den Histologiegruppen	84
Tabelle 63 Log-Rank-Test zu den lokoregionären Rezidivraten in den Histologiegruppen	84
Tabelle 64 Patientenzahl und Anzahl der Fernmetastasenereignisse in den Histologiegruppen.....	85
Tabelle 65 3-, 5- und 10-Jahres-Fernmetastasenraten in den Histologiegruppen	86
Tabelle 66 Log-Rank-Test zu den Fernmetastasenraten in den Histologiegruppen	86
Tabelle 67 Patientenzahl und Anzahl der Rezidivereignisse nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	87
Tabelle 68 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten.....	88
Tabelle 69 Log-Rank-Test zu den Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten.....	88
Tabelle 70 Multivariable Analyse der Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	89
Tabelle 71 Patientenzahl und Anzahl der regionäre Lymphknoten-Rezidivereignisse nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	89
Tabelle 72 Log-Rank-Test zu den regionäre Lymphknoten-Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	90
Tabelle 73 Patientenzahl und Anzahl der Rezidivereignisse in den Therapiearten	91
Tabelle 74 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten der Therapiearten	92
Tabelle 75 Log-Rank-Test zu den Rezidivraten in den Therapiearten.....	92
Tabelle 76 Univariable und multivariable Analyse zu den Rezidivraten in den Therapiegruppen.....	93
Tabelle 77 Patientenzahl und Anzahl der lokoregionären Rezidivereignisse in den Radiotherapiearten	93
Tabelle 78 lokoregionäre 3-, 5- und 10-Jahres-Rezidivraten nach Radiotherapiearten.....	94

Tabelle 79 Log-Rank-Test zu den lokoregionären Rezidivraten in den Radiotherapiearten	95
Tabelle 80 Univariable und multivariable Analyse zu den lokoregionären Rezidivraten in den Radiotherapiegruppen	95
Tabelle 81 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Altersgruppen	97
Tabelle 82 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach Alter	97
Tabelle 83 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Altersgruppen	98
Tabelle 84 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Histologiegruppen	98
Tabelle 85 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach Histologie	99
Tabelle 86 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Histologiegruppen	100
Tabelle 87 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den FIGO-Stadien	100
Tabelle 88 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach FIGO-Stadien	101
Tabelle 89 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den FIGO-Stadien	102
Tabelle 90 Multivariable Cox-Regressionsanalyse des rezidivfreien Überleben zu Histologie, Alter und FIGO-Stadium	103
Tabelle 91 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	104
Tabelle 92 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	105
Tabelle 93 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	105
Tabelle 94 Multivariable Analyse zum rezidivfreien Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	106
Tabelle 95 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Therapiearten	106
Tabelle 96 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Therapiearten	107
Tabelle 97 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Therapiearten	108
Tabelle 98 Univariable und multivariable Analyse zum rezidivfreien Überleben in den Therapiegruppen	108
Tabelle 99 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	109
Tabelle 100 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	112
Tabelle 101 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Therapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	113
Tabelle 102 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Therapiearten geschichtet nach Histologie	114
Tabelle 103 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben der Therapiearten geschichtet nach Histologie	116
Tabelle 104 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Therapiearten geschichtet nach Histologie	117
Tabelle 105 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Radiotherapiearten	118
Tabelle 106 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten	118
Tabelle 107 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten	119
Tabelle 108 Univariable und multivariable Analyse zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten	120
Tabelle 109 Patientenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	121
Tabelle 110 3-, 5- und 10-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	123
Tabelle 111 Log-Rank-Test zum rezidivfreien Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach FIGO-Stadium	124

Tabelle 112 Deskriptive Beschreibung der Prognosefaktoren und der Therapierten der nicht hysterektomierten Patienten	125
Tabelle 113 Gesamtüberleben, kumulative Rezidivrate und rezidivfreies Überleben der Therapiearten.....	126
Tabelle 114 Gesamtüberleben, kumulative Rezidivrate und rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten	127
Tabelle 115 Gesamtüberleben, kumulative Rezidivrate und rezidivfreies Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	128
Tabelle 116 Zusammenfassung der Studien zur Radiotherapie beim Endometriumkarzinom.....	130
Tabelle 117 Zusammenfassung der Studien zur Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom.....	136

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flow Chart mit Ein- und Ausschlüssen für die Auswertekollektive	17
Abbildung 2 Verteilung des Alters bei Diagnose.....	22
Abbildung 3 Verteilung der FIGO-Stadien	25
Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung der Anzahl der untersuchten Lymphknoten in 4 Klassen.....	28
Abbildung 5 Übersicht zur Therapieverteilung der hysterektomierten Patienten	30
Abbildung 6 Einteilung der Patienten nach Stadien zur Therapieauswertung	31
Abbildung 7 Kumuliertes Gesamtüberleben der hysterektomierten Patienten FIGO I-IV	43
Abbildung 8 Kumuliertes Überleben der Altersklassen.....	44
Abbildung 9 Kumuliertes Überleben der Histologiegruppen	46
Abbildung 10 Kumuliertes Überleben der FIGO-Stadien	48
Abbildung 11 Kumuliertes Überleben der genauen FIGO-Stadien	49
Abbildung 12 Kumuliertes Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	52
Abbildung 13 Kumuliertes Überleben nach Omentektomie bei den Typ-2-Tumoren.....	55
Abbildung 14 Kumuliertes Überleben der Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA	57
Abbildung 15 Kumuliertes Überleben der Therapiearten im Stadium I	60
Abbildung 16 Kumuliertes Überleben der Therapiearten im Stadium II	61
Abbildung 17 Kumuliertes Überleben der Therapiearten im Stadium III	61
Abbildung 18 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten für die Typ-2-Tumore.....	64
Abbildung 19 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten für die Karzinosarkome.....	65
Abbildung 20 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten für die Typ-1-Tumore.....	65
Abbildung 21 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten	68
Abbildung 22 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach Stadium FIGO I.....	72
Abbildung 23 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach Stadium FIGO II.....	72
Abbildung 24 Kumuliertes Überleben in den Radiotherapiearten geschichtet nach Stadium FIGO III.....	73
Abbildung 25 Kumuliertes Überleben in den Therapiearten der Patienten Stadium IV.....	76
Abbildung 26 Häufigkeitsverteilung des Residualtumorstatus bei den hysterektomierten Patienten im FIGO-Stadium I, II, III und kA	78
Abbildung 27 Kumulierte Rezidivrate der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA... ..	79
Abbildung 28 Kumulierte lokoregionäre Rezidivrate der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA	80

Abbildung 29 Kumulierte Fernmetastasenrate der hysterektomierten, R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA	80
Abbildung 30 Kumulierte Rezidivrate in den Histologiegruppen	81
Abbildung 31 Kumulierte lokoregionäre Rezidivraten in den Histologiegruppen	83
Abbildung 32 Kumulierte Fernmetastasenraten in den Histologiegruppen	85
Abbildung 33 Kumulierte Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	87
Abbildung 34 Kumulierte regionäre Lymphknoten-Rezidivraten nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	90
Abbildung 35 Kumulierte Rezidivraten der Therapiearten der hysterektomierten Patienten Stadium I, II, III und kA	91
Abbildung 36 Kumulierte lokoregionäre Rezidivraten der Radiotherapiearten.....	94
Abbildung 37 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der hysterektomierten Patienten.....	96
Abbildung 38 Kumuliertes rezidivfreies Überleben in den Altersgruppen	97
Abbildung 39 Kumuliertes rezidivfreies Überleben in den Histologiegruppen	99
Abbildung 40 Kumuliertes rezidivfreies Überleben in den FIGO-Stadien	101
Abbildung 41 Kumuliertes rezidivfreies Überleben nach Anzahl der untersuchten Lymphknoten	104
Abbildung 42 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium I, II, III und kA	107
Abbildung 43 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium I	110
Abbildung 44 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium II	110
Abbildung 45 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten der hysterektomierten R0-resezierten Patienten Stadium III	111
Abbildung 46 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten für die Typ-1en Karzinome.....	114
Abbildung 47 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten für die Karzinosarkome	115
Abbildung 48 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Therapiearten für die Typ-2-Karzinome.....	115
Abbildung 49 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten.....	118
Abbildung 50 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten im Stadium I.....	121
Abbildung 51 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten im Stadium II.....	122
Abbildung 52 Kumuliertes rezidivfreies Überleben der Radiotherapiearten im Stadium III.....	122
Abbildung 53 Kumuliertes Überleben der nicht hysterektomierten Patienten	125

8 Literaturverzeichnis

1. Kiechle M, Schlag PM. Endometriumkarzinom. *Onkologe* 2017; 23(1):2–4.
2. Tempfer C. Endometriumkarzinom. *Onkologe* 2017; 23(1):7–14.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI. Krebs in Deutschland für 2013/2014: Gebärmutterkörper C54-55; 2017 [cited 2018 Apr 28]. Available from: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
4. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms: AWMF online - Leitlinie Onkologie / Gynäkologie: Endometriumkarzinom 2008 [cited 2016 Jun 28]. Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-034I_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf.
5. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-20923-9>.
6. Lax SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2017; 943:75–96.
7. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013; 31(20):2607–18.
8. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet* 2016; 387(10023):1094–108.
9. Buhtoiarova TN, Brenner CA, Singh M. Endometrial Carcinoma: Role of Current and Emerging Biomarkers in Resolving Persistent Clinical Dilemmas. *Am J Clin Pathol* 2015 [cited 2016 Apr 23]; 145(1):8–21. Available from: URL: <https://sslgate.uni-regensburg.de/content/ajcpath/145/1/DanaInfo=ajcp.oxfordjournals.org+8.full.pdf>.
10. Petru E, editor. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Berlin: Springer; 2014. (Praxisbuch Gynäkologische Onkologie). Available from: URL: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10939737>.
11. Gordon MD, Ireland K. Pathology of Endometrial Carcinoma. GLOWM 2009.
12. DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-O-3 [cited 2016 May 30]. Available from: URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-o-3/>.
13. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 108(34-35):571–7.
14. Lax SF. Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri. *Pathologe* 2016; 37(6):500–11.
15. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecologic Oncology* 2017; 144(2):243–9.
16. Wittekind C, Meyer H-J, editors. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
17. Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms: Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf Grundlage der S2k Leitlinie (Version 1.0, 1.6.2008) ohne Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade* 2013 [cited 2016 Apr 23]. Available from: URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/empfehlungen_diagnostik_therapie_EC.pdf.

18. Steiner E. Diagnostik und Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms. *Onkologe* 2017; 23(1):23–8.
19. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2015 [cited 2016 Jul 4]; 131 Suppl 2:S96-104. Available from: URL: [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292\(15\)00376-8/pdf](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292(15)00376-8/pdf).
20. Runnebaum IB. Operative Therapie des Endometriumkarzinoms. *Onkologe* 2017; 23(1):15–22.
21. Marnitz S, Kohler C. Current therapy of patients with endometrial carcinoma. A critical review. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(1):12–20.
22. Höcht S, Vordermark D. Adjuvante Strahlentherapie beim Endometriumkarzinom. *Onkologe* 2017; 23(1):29–33.
23. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6):CD001040.
24. Mallmann MR, Mallmann P. Systemtherapie bei Endometriumkarzinom. *Onkologe* 2017; 23(1):34–6.
25. P. Mallmann. Adjuvante Chemotherapie beim Endometriumkarzinom [cited 2016 May 24]. Available from: URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2013/AGO_State_of_the_Art/Donnerstag/07_Endometriumkarzinom_Adj_Chemo_mother_State_of_the_Art_2013.pdf.
26. Eichbaum MHR. Nachsorge des Endometriumkarzinoms. *Onkologe* 2017; 23(1):37–41.
27. Tumorzentrum Regensburg - Tumorzentrum Regensburg [cited 2016 Jul 14]. Available from: URL: <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/>.
28. Lim D, Oliva E. Nonendometrioid endometrial carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 2010; 27(4):241–60.
29. Wittekind C, editor. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Aufl., 2. Nachdr. Berlin: Springer; 2003.
30. Haltia U-M, Butzow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol* 2014; 25(1):30–5.
31. Creutzberg CL, van Stiphout, Ruud G P M, Nout RA, Lutgens, Ludy C H W, Jurgeliemk-Schulz IM, Jobsen JJ et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(3):530–9.
32. Bernardini MQ, Gien LT, Lau S, Altman AD, Gilks B, Ferguson SE et al. Treatment related outcomes in high-risk endometrial carcinoma: Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC). *Gynecologic Oncology* 2016; 141(1):148–54.
33. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): Pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9658):137–46.
34. Miao J-W, Deng X-H. High-risk endometrial cancer may be benefit from adjuvant radiotherapy plus chemotherapy. *Chin J Cancer Res* 2012; 24(4):332–9.
35. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens J-WM et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4):e631-8.
36. Signorelli M, Lissoni AA, Ponti E de, Grassi T, Ponti S, Fruscio R. Adjuvant sequential chemo and radiotherapy improves the oncological outcome in high risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2015; 26(4):284–92.

37. Hogberg T, Signorelli M, Oliveira CF de, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46(13):2422–31.
38. Sozen H, Çiftçi R, Vatansever D, Topuz S, Iyibozkurt AC, Bozbey HU et al. Combination of adjuvant chemotherapy and radiotherapy is associated with improved survival at early stage type II endometrial cancer and carcinosarcoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56(2):199–206.
39. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study: GOG 99. *Gynecologic Oncology* 2004; 92(3):744–51.
40. Nout RA, Smit V, Putter H, Im Jürgenliemk-Schulz, Jobsen JJ, Lutgens L et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 2010; 375(9717):816–23.
41. Boer SM de, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(8):1114–26.
42. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD007585.
43. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(23):1707–16.
44. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom 2018. Available from: URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/>.
45. Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet* 2009; 373(9658):125–36.
46. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): A retrospective cohort analysis. *The Lancet* 2010; 375(9721):1165–72.
47. Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, Ghezzi F, Rossetti D, Mariani A. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: Current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(2):301–11.
48. Johannes Dietl. Ist die Lymphonodektomie beim Endometriumkarzinom gerechtfertigt? 2010 [cited 2016 May 24]. Available from: URL: <http://www.frauenarzt.de/1/2010PDF/2010-12/2010-12-dietl.pdf>.
49. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME et al. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2013; 128(2):294–9.
50. Barton DPJ, Naik R, Herod J. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): A randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(8):1465.
51. Reynaers EA, Jutzi L, Ezendam NPM, Kwon JS, Pijnenborg JMA. Improved Outcome of High-Grade, Early 1-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma With Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy: Comparison of 2 Treatment Strategies. *Int J Gynecol Cancer* 2017.

52. Reynaers, E A E M, Ezendam NPM, Pijnenborg JMA. Comparable outcome between endometrioid and non-endometrioid tumors in patients with early-stage high-grade endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2015; 111(6):790–4.
53. Lee LJ, Bu P, Feltmate C, Viswanathan AN. Adjuvant chemotherapy with external beam radiation therapy for high-grade, node-positive endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(8):1441–8.
54. Goto T, Takano M, Aoyama T, Miyamoto M, Watanabe A, Kato M et al. Prognosis of high-grade endometrial cancer: a comparison of serous-type and clear cell type to grade 3 endometrioid-type. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33(6):579–83.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Sophia Scharl für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, ihr entgegengebrachtes Vertrauen, ihre konstruktiven Anmerkungen, die sehr gute Erreichbarkeit und vor allem für ihr wirklich außerordentliches Engagement.

Außerdem ein großes Dankeschön an Herrn Dr. med. Michael Gerken, für seine perfekte Unterstützung im Bereich des statistischen Auswertens, aber auch bei jeglichen anderweitigen Fragen zur Arbeit.

Danke auch an das Tumorzentrums Regensburg, allen voran Frau PD Dr. med. Dipl. Theol. Monika Klinkhammer-Schalke als Leiterin des Instituts, und allen Mitarbeitern, die mir stets freundlich und hilfsbereit entgegengekommen sind.

Herzlichen Dank vor allem auch an meine Eltern für ihre unermüdliche Motivation und Unterstützung sowie an meinen Bruder Lukas für die Hilfe bei komplexen Textformatierungen.